

**LANGZEITANAESTHESIEMETHODEN
BEI DER RATTE**

CHRISTA GREINER

*Less
München
1986*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für
Experimentelle Chirurgie der
Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Günther Blümel

vorgelegt über die
Chirurgische Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Komm. Leiter: Prof.Dr.med.vet., Dr.med.vet.h.c. Gerrit Dirksen

angefertigt unter Leitung von

Priv.-Doz. Dr. med. vet., Dr. med. habil. Wolf Erhardt
im Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München

LANGZEITANAESTHESIEMETHODEN BEI DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen
Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-
Maximilians-Universität München

von

Christa Greiner aus Miesbach

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. A. Petter

Korreferent: Prof. Dr. Dr. D. Stavrou

28. Februar 1986

Tag der Promotion:

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURSTUDIE	2
2.1. Ketamin	2
2.1.1. Chemie	2
2.1.2. Pharmakologie	2
2.1.2.1. Allgemeine Charakteristika	2
2.1.2.2. Wirkung auf das ZNS	2
2.1.2.3. Wirkung auf die Atmung	3
2.1.2.4. Wirkung auf Herz und Kreislauf	4
2.1.3. Metabolismus	5
2.1.4. Toxizität	6
2.1.5. Antagonisierung einiger Nebenerscheinungen	6
2.2. Xylazin	7
2.2.1. Chemie	7
2.2.2. Pharmakologie	7
2.2.2.1. Allgemeine Charakteristika	7
2.2.2.2. Wirkung auf ZNS	7
2.2.2.3. Motorische Wirkungen	8
2.2.2.4. Wirkung auf die Skelettmuskulatur	8
2.2.2.5. Wirkung auf die Atmung	9
2.2.2.6. Wirkung auf Herz und Kreislauf	9
2.2.2.7. Sonstige Wirkungen	10
2.2.3. Metabolismus	10
2.2.4. Toxizität	10
2.2.5. Antagonisierung	11
2.3. Droperidol	12
2.3.1. Chemie	12
2.3.2. Pharmakologie	12
2.3.2.1. Allgemeine Charakteristika	12
2.3.2.2. Wirkung auf das ZNS	12
2.3.2.3. Wirkung auf die Atmung	12
2.3.2.4. Wirkung auf Herz und Kreislauf	13
2.3.2.5. Wirkung auf die Niere	13

	Seite
2.3.3. Metabolismus	13
2.3.4. Toxizität	13
2.3.5. Beeinflussung von Nebenwirkungen	13
2.4. Lofentanyl	14
2.4.1. Chemie	14
2.4.2. Pharmakologie	14
2.4.2.1. Allgemeine Charakteristika	14
2.4.2.2. Wirkung auf das ZNS	14
2.4.2.3. Wirkung auf die Atmung	14
2.4.2.4. Wirkung auf Herz und Kreislauf	15
2.4.3. Metabolismus	15
2.4.4. Toxizität	15
2.4.5. Antagonisierung	15
2.5. Carfentanyl	16
2.5.1. Chemie	16
2.5.2. Pharmakologie	16
2.5.2.1. Allgemeine Charakteristika	16
2.5.2.2. Wirkung auf die Atmung	16
2.5.2.3. Wirkung auf Herz und Kreislauf	16
2.5.3. Metabolismus	17
2.5.4. Antagonisierung	17
2.6. Etomidat	18
2.6.1. Chemie	18
2.6.2. Pharmakologie	18
2.6.2.1. Allgemeine Charakteristika	18
2.6.2.2. Wirkung auf ZNS, Motorik und Vegetativum	18
2.6.2.3. Wirkung auf die Atmung	19
2.6.2.4. Wirkung auf Herz und Kreislauf	19
2.6.2.5. Sonstige Wirkungen	20
2.6.3. Metabolismus	21
2.6.4. Toxizität	21
2.7. Langzeit-Anaesthesiekombinationen	22

	Seite
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN 23
3.1.	Zielsetzung 23
3.2.	Material und Methoden 23
3.2.1.	Medikamente 23
3.2.2.	Versuchsdurchführung 24
3.2.3.	Statistische Auswertung 26
4.	ERGEBNISSE 28
4.1.	Temperatur 28
4.1.1.	Gepaarter Vergleich 28
4.1.2.	Ungepaarter Vergleich 29
4.2.	Atemfrequenz 29
4.2.1.	Gepaarter Vergleich 29
4.2.2.	Ungepaarter Vergleich 30
4.3.	Gewichtsverlust 30
4.3.1.	Absoluter Gewichtsverlust 30
4.3.2.	Prozentualer Gewichtsverlust 31
4.4.	Urinvolumen 31
4.5.	Mortalitätsrate 32
5.	DISKUSSION 50
5.1.	Anaesthesiemethoden 50
5.2.	Ausführungen zu den Ergebnissen 51
5.2.1.	Körpertemperatur 51
5.2.1.1.	Gepaarter Vergleich 51
5.2.1.2.	Ungepaarter Vergleich 52
5.2.2.	Atemfrequenz 53
5.2.3.	Gewichtsverlust 54
5.2.4.	Urinvolumen 55
5.3.	Schlußfolgerungen 56
6.	ZUSAMMENFASSUNG 57
7.	SUMMARY 58
8.	LITERATUR 60

1. E I N L E I T U N G

In der experimentellen Medizin bedürfen Untersuchungen, die mit langdauernden heftigen Schmerzen verbunden sind (z. B. experimentelle Pankreatitis, Verbrennungsstudien u. a.), einer verlässlichen Langzeitanaesthesiemethode, die folgende Voraussetzungen erfüllen muß:

- fortdauernde Bewußtseinsausschaltung
- permanente Analgesie
- in bestimmten Fällen (z. B. offenes Abdomen) andauernde Immobilisation
- ausreichende Muskelrelaxation
- möglichst gute Steuerbarkeit. (Unter Steuerbarkeit versteht man, daß durch aktives Eingreifen des Anaesthesierenden in absehbarer Zeit eine Verlängerung und Vertiefung oder eine Abflachung und Beendigung der Anaesthesie möglich wird).

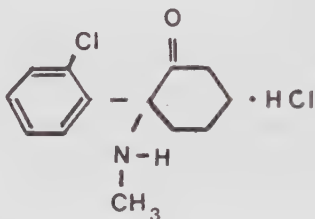
Aufgabe dieser Untersuchung war es, verschiedene Schemata zur Daueranalgesie und/oder Immobilisation zu erarbeiten. Für diese Untersuchungen standen Pharmaka unterschiedlicher anaesthesieologischer Wirkungsweise und Potenz zur Verfügung (Ketamin, Xylazin, Droperidol, Etomidat, Carfentanyl, Lofentanyl).

Sie sollten in verschiedenen, sinnvollen Kombinationen an der Ratte erprobt werden.

2. L I T E R A T U R S T U D I E

2.1. Ketamin

2.1.1. Chemie



2-(o-chlorphenyl)-2-methylamino-cyclohexan-1-onlydrochlorid (1).

Ketaminhydrochlorid (Ketanest^R, Vetalar^R) ist ein weisses, kristallines Pulver mit einem Schmelzpunkt bei 258°C bis 261°C. Die 10%ige wässrige Lösung ist klar und farblos und hat einen pH von 3,5 bis 4,1. Als Konservierungsmittel wird 0,1 mg/ml Benzethoniumchlorid beigegeben (89).

2.1.2. Pharmakologie

2.1.2.1. Allgemeine Charakteristika

Ketamin ist eine kataleptisch und analgetisch wirkende Substanz, für die sich im Tierversuch, im Gegensatz zu den Barbituraten, nur schwache sedative und hypnotische Eigenschaften nachweisen lassen (89).

2.1.2.2. Wirkung auf das ZNS

Ketamin bewirkt nach Corsson und Domino (24) eine "Dissoziative Anaesthetie" durch Entkoppelung des thalamischen und des limbischen Systems vom Neocortex (20,24,82 105, 123), d. h. sensorische Inputs erreichen rezeptive Areale, werden aber nicht an die assoziativen weitergeleitet. Folglich handelt es sich um eine kataleptisch, analgetisch und anaesthetisch wirkende Substanz, ohne nennenswerte sedative oder hypnotische Eigenschaften. Analgetische und anaesthetische Reaktionen sind tier-

artlich verschieden: Bei Affen, Katzen, Ratten und Mäusen treten sie ausgeprägter auf als bei Tauben, Meer-schweinchen, Hunden und Kaninchen (19). Analgesie wird durch Lähmung der Kortex verursacht, dies bedeutet starke Analgesie beim wachen Patienten: die sogenannte "Dissoziative Anaesthetie" nach Corsson (24). Darauf folgt die Hemmung der sensiblen Reizleitung des Thalamus, welche Analgesie bewirkt. Es besteht eine starke Schmerz-unempfindlichkeit der Körperoberfläche (Oberflächenschmerz), wohingegen die Schmerzdämpfung im visceralen Bereich (Tiefenschmerz) weniger stark ausgeprägt ist, wie z. B. bei den Morphinderivaten (23, 89) und deshalb für die Thorax- und Bauchchirurgie nicht ausreicht (89, 126).

Nach Schmid (100) ist die Katalepsie auf eine Enthemmung des Extrapyramidalen Systems zurückzuführen.

Da die EEG-Veränderungen wesentlich von denen anaesthetischer Dosen von Barbituraten und gasförmigen Anaesthetika abweichen (24, 82, 111), vermuten die Autoren, daß Ketamin die Funktion des Neocortex, besonders des Assoziationszentrums hemmt. Das heißt, die Wiedergabe der Information vom limbischen System an die Hirnrinde wird unterbrochen.

Chen et al. (20) zeigen, daß Konvulsionen bei den einzelnen Tierarten unterschiedlich stark auftreten: beim Hund oft, bei Affe und Katze selten, bei Taube, Ratte, Maus, Kaninchen und Mensch überhaupt nicht.

Durch die Stimulierung der *Formatio reticularis* unter Ketamin werden vegetative Reaktionen wie Speicheln, Erbrechen, Tachycardie und Blutdruckerhöhung ausgelöst (100).

2.1.2.3. Wirkung auf die Atmung

Nach Applikation von Ketamin in Dosen bis zu 6 mg/kg KG i. v. bleibt der Tonus der Zungengrund- und Rachenmuskulatur erhalten, ebenso die Rachenreflexe.

Beim Menschen werden charakteristische Atemrhythmusänderungen beschrieben wie Steigerung der Atemtiefe bei verlangsamer Frequenz, die unterbrochen werden von kleinvolumigen, frequenten Atemzügen, sowie gelegentlichen kurzen apnoischen Phasen. Eine zentrale Atemdepression tritt nicht auf (14, 78).

Eine Zyanose nach Ketamininjektion beobachten Podlesch und Zindler (94), die ca. 2 - 5 Min. anhält. Dabei tritt eine sogar 4 Min. dauernde Apnoe auf, die eine künstliche Beatmung mit Sauerstoff notwendig macht.

Langrehr und Stolp (78) waren in 12 von 1 000 Fällen gezwungen, wegen apnoischer Phasen oder Glottiskrampf künstlich zu beatmen.

2.1.2.4. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Im Gegensatz zu den meisten anderen gebräuchlichen Anaesthetika stimuliert Ketamin den Kreislauf (19, 24, 46, 72, 73, 94, 113, 119).

Beim Menschen steigt bei klinischen Dosierungen der systolische Blutdruck um 18 %, der diastolische Blutdruck um 17 %, die Herzfrequenz um 19 % und das HZV um 30 % (73, 78).

Im Vergleich dazu ermitteln Langrehr und Singbartl (77) beim Tier eine stärkere Erhöhung des diastolischen sowie des systolischen Blutdrucks. Dies würde für eine Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes sprechen.

Das Herzzeitvolumen zeigt beim Tier eine unterschiedliche Zunahme entsprechend der tierartlich unterschiedlichen Frequenzsteigerung. Speziell bei Ratten bewirkt Ketamin Blutdruckabfall und Abnahme der Herzfrequenz im Gegensatz zum Menschen (14, 46, 72).

Die Ansichten über den pharmakologischen Angriffspunkt von Ketamin gehen auseinander. Diskutiert werden periphere (Alpharezeptorenstimulierung) (91) und zentrale Mechanismen (55, 113, 114, 115, 116, 117, 118) für

die kardiostimulierenden Effekte; aber auch kardiodepressive Wirkungen werden beschrieben (91, 113).

Singbartl et al. (108) sprechen von einem zentralen Angriffspunkt des Ketamin mit positiven Herzkreislaufwirkungen und von einem direkt negativ inotropen Effekt. Dies geht aus Untersuchungen am isolierten Herz-Lungen-Präparat und dem Fehlen kardiostimulierender Effekte von Ketamin in hoher Dosierung hervor (92, 113).

2.1.3. Metabolismus

Ketamin wird rasch resorbiert bzw. in die verschiedenen Gewebe umverteilt (14). Bei Untersuchungen mit H^3 -markiertem Ketamin können nach i.v. Injektion beim Menschen (17) ein erster Peak 3 - 5 Min. und 1 - 2 Stunden nach Applikation ein zweiter Gipfel im Plasma ermittelt werden (113).

In der ersten Phase, in der der anaesthetische Effekt erzielt wird, kann Ketamin im untersuchten Plasma festgestellt werden. Darauf folgt rasch eine Umverteilung insbesondere in Körperfett, Leber und Niere (18).

In der zweiten Phase kommt es zu einer Rückkehr von Metaboliten aus dem Gewebe. Durch die wesentlich längere HWZ in dieser Phase erklärt man sich die lange Nachschlafzeit (18, 27, 76). Wieber et al. (127) nennen dieses Verhalten das "2-Compartment-Modell".

Der Hauptort für die Metabolisierung ist die Leber, in der die höchsten Ketamin-Konzentrationen gefunden werden (18, 20, 21). Die Ausscheidung von Ketamin, meist in Form seiner Metaboliten, erfolgt hauptsächlich im Urin. Nur 2-3 % können in den Faeces nachgewiesen werden (92). Nach Untersuchungen von Ireland und Livingston (54) spielt eine Ausscheidung über die Galle eine nicht unwesentliche Rolle. Sie stellen aufgrund einer Ligatur des Ductus hepaticus communis bei Ratten eine Verlängerung der Ketaminanaesthesie fest.

2.1.4. Toxizität

Die akute Toxizität von Ketamin ist gering (20, 67). Folgende Übersicht zeigt die akute Toxizität bei Mäusen und Ratten, bezogen auf Ketamin-Base in mg/kg KG (89).

Art der Verabreichung	Mäuse		Ratten	
	LD ₅₀	M.F.	LD ₅₀	M.F.
Oral	616,6	33,6	446,7	10,6
intraperitoneal	223,9	4,0	223,9	3,7
intravenös	55,5	1,1	58,9	1,2

M.F. = Mittlerer Fehler

Lokale Gewebereizungen oder teratogene Effekte nach Ketaminverabreichung können nicht festgestellt werden (89). Ein kumulativer Effekt tritt nicht auf (20).

Eine akute letale Intoxikation erfolgt gelegentlich bei Nagern und anderen Labortieren. Diese geht mit zentraler Depression, Atemstillstand und starkem Temperaturabfall einher (14). Schmidt (101) führt dies auf eine Überdosis und zu schnelle i. v. Applikation des Ketamin zurück.

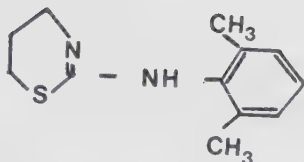
2.1.5. Antagonisierung einiger Nebenerscheinungen

Zur Antagonisierung der zentral ausgelösten Speichelsekretion, besonders bei der Ratte, empfiehlt Schmid (100):

- Tropa-Alkaloide (wie z. B. Scopolamin oder Hyoscyamin bzw. Atropin)
- Benzhydrylderivate (wie Diphenhydramin oder Phentiazinderivate).

2.2. Xylazin

2.2.1. Chemie



2-(2,6-Xylidino)-5,6-dihydro-4H-1,3-Thiazin-hydrochlorid Xylazin (Rompun^R Bayer) ist eine farblose, bitter schmekende kristalline Substanz mit dem Molekulargewicht von 256,8. Die 2%ige Lösung (BayVa 1470) enthält 23,32 mg Xylazinhydrochlorid (entsprechend 20 mg Xylazin) und 1 mg p-Hydroxybenzeosäuremethylester (8).

2.2.2. Pharmakologie

2.2.2.1. Allgemeine Charakteristika

Xylazin erzeugt einen schlafähnlichen (sedativ-hypnotischen) Zustand, der mit einer allgemeinen Muskelrelaxation verbunden ist und durch äußere Reize unterbrochen werden kann (9).

2.2.2.2. Wirkung auf NZS

Nach Untersuchungen von Kroneberg et al. (74) und Sagner et al. (98) weist die Wirkung von Xylazin Ähnlichkeiten mit Morphin auf, ohne eine chemische Verwandtschaft mit diesem zu besitzen. Im Vordergrund steht bei allen höheren Tieren die zentral dämpfende hypnotische Wirkung von Xylazin (74). Auf Cortex und Rückenmark besteht nur geringe Direktwirkung.

Die Erregbarkeit der Projektionsbahnen, die vom Thalamus zur Hirnrinde verlaufen, werden gedämpft. Gleichzeitig wird die Formatio reticularis gegen erregende Impulse aus der Körperperipherie abgeschirmt. Daraus ergibt

sich ein EEG, das nach Hoffmeister (50) eine große Ähnlichkeit mit dem natürlichen Schlaf (wie z. B. Weckbarkeit) ohne jegliche Symptome von Narkose zeigt.

Nach Kroneberg et al. und Sagner et al. (74, 98) stellt Xylazin eine analgetisch hochaktive Substanz dar, die sehr großen tierartlichen und sogar rassespezifischen Schwankungen unterworfen ist.

Tierartlich unterschiedlich ist nach Knight (71) auch die Lokalisation der Analgesie, wobei sie an den Extremitäten im allgemeinen nur gering ausgebildet ist.

Die oberflächenanaesthetische Wirkung von Xylazin ist nach Kroneberg et al. und Sagner et al. (74, 98) stärker als die von Procain.

2.2.2.3. Motorische Wirkungen

Bereits geringe Dosierungen, die noch zu keiner Einschränkung der Reaktionsfähigkeit führen, setzen die Spontanaktivitäten herab. Mit höheren Dosierungen nimmt der dämpfende Effekt zu, ein Narkosezustand aber tritt nicht ein. Der Stellreflex bleibt weitgehend erhalten und die Tiere sind weckbar (128).

2.2.2.4. Wirkung auf die Skelettmuskulatur

Xylazin besitzt eine starke muskelrelaxierende Wirkung; diese beruht auf einer zentralen Hemmung der interneuronalen Erregungsübertragung (98).

Die Muskelrelaxation ist tierartlich unterschiedlich stark ausgeprägt:

- beim Rind nach 0,1 mg/kg: Spontanes Niederlegen
- beim Hund nach 1 mg/kg: " "
- beim Pferd nach 1,5mg/kg: Tiere bleiben stehen (68,98)
- bei der Katze findet Xylazin als Prämedikation zur Ketamin-Anaesthesie als Muskelrelaxation Verwendung (1, 37).

2.2.2.5. Wirkung auf die Atmung

Bei Rind, Ziege und Kaninchen (10, 65, 75, 99, 129) kommt es zu einer signifikanten, bei Pferd und Hund nur zu einer leichten Senkung der Atemfrequenz (11, 98).

2.2.2.6. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Xylazin wirkt auf Herz und Kreislauf bei Mensch und Tier unterschiedlich.

Kroneberg et al. (74) stellen bei Menschen nach i. v. Injektionen einen Blutdruckabfall, Wirth et al. (128) bei Tieren einen Blutdruckanstieg fest.

Bei Hund, Katze, Kaninchen, Ratte, Affe, Pferd und Schaf (2, 5, 15, 16, 69, 103, 110) kann es nach der i.v. Applikation von Xylazin zu einem kurz dauernden Blutdruckanstieg kommen. Bei Hund, Katze, Kaninchen und Affe folgt daraufhin eine langanhaltende Hypotonie und Abnahme der Herzfrequenz (2, 103). Beim Pferd (15, 22, 69) und Schaf (5) zeigt sich im Anschluß an den Blutdruckanstieg ein Blutdruckabfall, eine Abnahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens.

Beim Kalb (16) und bei der Ziege (10, 75) tritt kein initialer Blutdruckanstieg auf, Blutdruck, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen jedoch nehmen nach der Xylazin-Injektion ab.

Nach Aziz und Carlyle (5) sind die Kardiovaskulären Wirkungen, die bei Pferd, Kalb, Schaf festgestellt werden können, auf die lokalanaesthetischen Eigenschaften des Xylazin, speziell auf die chinindinartige Wirkung von Lokalanaesthetika auf das Herz zurückzuführen. Den initialen Blutdruckanstieg erklären Heise et al. (43) mit einem Anstieg des peripheren Widerstandes, die Hypotonie und Bradykardie mit der Wirkung des Xylazin auf das ZNS.

2.2.2.7. Sonstige Wirkungen

Beim Rind bewirkt Xylazin eine Hyperthermie (97, 131), bei Ratten eine dosisabhängige Hypothermie (120). Deren Ursache liegt in einer Hemmung hypothalamischer Regulationszentren mit peripherer Gefäßerweiterung.

Arbeiter et al. und Artmeier (3, 4) berichten bei Hund und Katze von der Neigung zum Erbrechen während der Einschlafphase.

Eine weitere Xylazinwirkung ist beim Rind das Speicheln als Begleitsymptom (97).

Eine Hemmung der Magensaftsekretion beschreiben Kroneberg et al. (74) bei der Ratte.

Ferner wird dem Xylazin eine geringe Antihistamwirkung zugeschrieben (128). Durch die lokalanaesthetische Wirkung (74, 98) ist die Injektion einer wässrigen Lösung ins Gewebe nahezu schmerzlos.

2.2.3. Metabolismus

Bemerkenswert ist die rasche Metabolisierung von Xylazin. Der Ratte oral verabreichtes Xylazin zeigt eine Resorptionsrate von 95 %. Bei i. v. Applikation ist die Substanz bereits nach 2 Min. im Blut nicht mehr nachweisbar.

Bevorzugt reichert sich Xylazin in den Nieren und dem ZNS an, um zu mehreren Metaboliten (u. a. ADB = 1-Amino-2,6-dimethyl-benzol) in Pankreas, Schilddrüse, Leber und Kopfdrüsen abgebaut zu werden. Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 70 % über den Harn und zu ca. 30 % über die Faeces (9, 29, 71). Beim Rind liegen nach 10 Stunden die Rückstandswerte in allen zum Verzehr freigegebenen Geweben unter 0,1 ppm, ausgenommen am Injektionsort, in der Leber und Niere (9).

2.2.4. Toxizität

Sagner et al. (98) ermitteln folgende akute LD₅₀-Werte bei Ratte und Maus:

	Maus	Ratte
i. v.	43 mg/kg KG	-
s. c.	121 "	-
per os	240 "	130 mg/kg KG

Hunde, die über 2 Wochen täglich 1 - 3 mg/kg KG Xylazin i. v. erhalten, zeigen pathologisch-anatomisch und histologisch keine Veränderungen. Beim Rind kann ab 0,9 mg/kg und mehr Atemdepression auftreten (9).

2.2.5. Antagonisierung

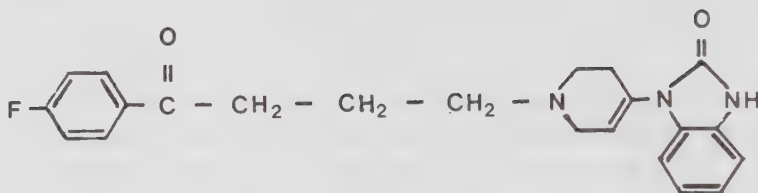
Einen eindeutig wirksamen Antagonisten für Xylazin gibt es nicht.

Schmitt et al. (102) beschreiben die Möglichkeiten der Aufhebung der Analgesie bei Maus und Ratte mit dem Alpha-Adrenolytikum Yohimbin (1 - 2 mg/kg) und Peperoxan (2,5 - 10 mg/kg) und Tolazolin. Die sedative Wirkung des Xylazin kann jedoch nur bei der Ratte mit Yohimbin aufgehoben werden.

Um einen eventuell auftretenden AV-Block oder eine Bradykardie zu beheben, empfehlen Erhardt et al. (31) eine vorhergehende Atropinapplikation.

2.3. Droperidol

2.3.1. Chemie



1-(1-(4-(4-Fluorphenyl (-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on

Droperidol (Dehydrobenzperidol^R) ist ein Butyrophenon-derivat mit einem MG von 397,4.

2.3.2. Pharmakologie

2.3.2.1. Allgemeine Charakteristika

Droperidol (DHB, Dehydrobenzperidol^R) ist ein Neuroleptikum, das sich durch seine hohe Sicherheitsbreite und geringe Toxizität auszeichnet. Seine Wirkung setzt schnell ein. Diese ist aber im Gegensatz zu anderen Neuroleptika nur von kurzer Dauer (57).

2.3.2.2. Wirkung auf das ZNS

Nach Michenfelder und Theye (81) bewirkt Droperidol eine cerebrale Vasokonstriktion mit Senkung des cerebralen Blutflusses. Dabei bleibt der cerebrale O₂-Verbrauch weitgehend unbeeinflusst. Bei bestimmter Dosierung verhindert Droperidol bei der Ratte und beim Hund erlerntes Verhalten, in höheren Dosen angeborenes Verhalten (41).

2.3.2.3. Wirkung auf die Atmung

Droperidol verursacht nach Janssen et al. (63) beim Hund eine Zunahme der effektiven Lungenventilation und eine Vertiefung und Beschleunigung der Atmung.

2.3.2.4. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Innerhalb der ersten Minuten nach Applikation von Droperidol tritt beim Hund ein Blutdruckabfall um ca. 27 % auf. Danach kommt es innerhalb einer Minute zu einem nahezu vollständigen Wiederanstieg. Die Kontraktionskraft des Herzens nimmt in Abhängigkeit von der Dosierung zu (130).

Nach Untersuchungen von Bauer et al. (7) besitzt Droperidol signifikante adrenerge Blockeigenschaften, welche die Hypotonie verursachen.

Der Einfluß des Droperidol auf Herzfrequenz und Herzzeitvolumen ist gering bzw. besteht nicht.

2.3.2.5. Wirkung auf die Niere

Der durch Droperidol bedingte Blutdruckabfall bewirkt eine Einschränkung des Harnminutenvolumens (66). Nach Normalisierung des Blutdrucks werden die Ausgangswerte wieder erreicht.

2.3.3. Metabolismus

Droperidol wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Nach Aufspaltung in Piperidin und Fluorobenzoylpropionsäure entsteht schließlich die P-Fluorophenylacetsäure, der wichtigste nierengängige Metabolit, welcher hauptsächlich über die Faeces ausgeschieden wird (57, 61, 62, 80).

2.3.4. Toxizität

Bei der männlichen Albinomaus geben Yelnosky et al. (130) die LD₅₀ mit 125 mg/kg KG s.c. bzw. 43 mg/kg KG i.v. an.

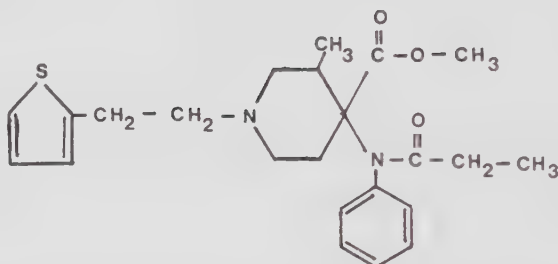
2.3.5. Beeinflussung von Nebenwirkungen

Zur Hemmung der zentral bedingten Katalepsie und Skelettmuskeltonisierung werden zentrale Muskelrelaxantien empfohlen:

- Glycolderivate
- Benzodiazinderivate wie z. B. Diazepan, Oxazepan ...
- Xylazin (s. u.).

2.4. Lofentanyl

2.4.1. Chemie



cis-(-)-methyl-3-methyl-4-(1-oxopropyl) Phenylamino-1-(2-phenylethyl)-4-piperidine carboxylate ethanedioate (1:1)

R 34995 ($C_{25}H_{32}N_2O_3 \cdot C_2H_2O_4$) wird verwendet als Oxalat. Es ist ein kristallines Pulver und löslich in organischen Lösungsmitteln und Wasser. MG 498,56.

2.4.2. Pharmakologie

2.4.2.1. Allgemeine Charakteristika

R 34995 ist ein hochpotentes und lang, langsam und sicher wirkendes Analgetikum mit morphinähnlichen Eigenschaften. Es wirkt viermal langsamer und 15 mal länger sowie fünfmal stärker als Fentanyl. Im Gegensatz zu den Morphinen Fentanyl und Sufentanyl erzeugt Lofentanyl beim Hund keine Exzitation, Salivation und Katatonie, während seine hypnotischen Eigenschaften ausgeprägter sind (86).

2.4.2.2. Wirkung auf das ZNS

In hohen Dosen erzeugt Lofentanyl vagale Hyperaktivität, der jedoch wie bei Fentanyl keine sympatikus-induzierte Exzitation folgt (25, 26, 86).

2.4.2.3. Wirkung auf die Atmung

Besonders in hohen Dosierungen kommt es zu einer lang andauernden Atemdepression, die nach De Castro et al. als Ursache für die relativ hohe Sterberate anzusehen ist (25, 26).

2.4.2.4. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Im Gegensatz zu anderen Morphinen treten unter Lofentanyl keine kardiovaskulären Hyperaktivitäten auf (25, 26).

2.4.3. Metabolismus

Zur Metabolisierung von Lofentanyl werden keine Angaben gemacht.

2.4.4. Toxizität

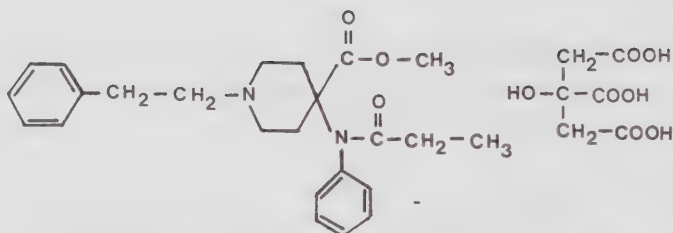
Bei nichtbeatmeten Ratten ist Lofentanyl sehr viel toxischer als Fentanyl und Sufentanyl. Die LD_{50} liegt bei 0,066 mg/kg i. v. Eine mögliche Erklärung sieht De Castro in der unterschiedlichen Aktivität des Lofentanyl sowie dessen Wirkungen auf ZNS, autonomem NS und Atmung (25, 26).

2.4.5. Antagonisierung

Mit Naloxon ist die atemdepressive Wirkung des Lofentanyl antagonisierbar. Die notwendige Dosis für dieses Antidot ist hoch, seine Wirkung setzt nur langsam ein und dauert relativ lange an (25, 26).

2.5. Carfentanyl

2.5.1. Chemie



Methyl-1-phenyl-4-(N-phenyl-propionamido)isonipecotade-citrate
Carfentanyl (R 33799) ist ein carboxyliertes Fentanyl-
Derivat mit einem Molekulargewicht von 586,62.

2.5.2. Pharmakologie

2.5.2.1. Allgemeine Charakteristika

Carfentanyl ist ein kurzwirkendes, hochpotentes Analgetikum mit morphinähnlichen Eigenschaften. Bisher gibt es nur spärliche Angaben über die Anwendung von Carfentanyl bei Tieren. Bei Ratten bewirkt Carfentanyl eine dosisabhängige Analgesie, Katatonie mit Exophthalmus, erhöhten Muskeltonus und starke Sedation (42, 64, 85, 87). Nach Oberhuber (87) bewirkt Carfentanyl beim Meerschweinchen allein Analgesie, jedoch keine Ruhigstellung.

2.5.2.2. Wirkung auf die Atmung

Scholz (104) zeigt bei Versuchen an Ratten eine Atemdepression ohne Verlangsamung der Atemfrequenz, nachgewiesen an den Blutgasen P_{aO_2} und P_{aCO_2} . Bei Wildtieren ist die Atemdepression nur gering. Carfentanyl zeichnet sich hier durch eine große Sicherheitsbreite aus (51, 121).

2.5.2.3. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Das Kreislaufsystem wird durch Carfentanyl weniger beeinflusst. Die Herzfrequenz nimmt um maximal 16 % in der

40. Minute ab und steigt dann an. Es erfolgt auch eine vorübergehende Senkung des Blutdruckes (104).

2.5.3. Metabolismus

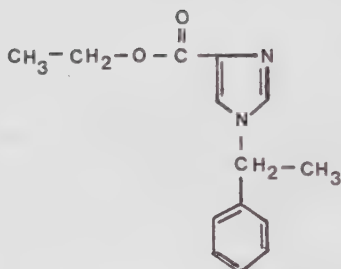
Carfentanyl wird hauptsächlich über die oxidative N-Deallylierung abgebaut. Der Hauptteil der Metaboliten wird in den ersten 24 Stunden nach Verabreichung über Faeces und Urin ausgeschieden (104).

2.5.4. Antagonisierung

Naloxon (Narcanti^R), ein Morphin-Antagonist, ist in der Lage, teilweise die Wirkung des Carfentanyl zu antagonisieren, wobei im wesentlichen die Atemdepression verkürzt werden kann. Allerdings wird gleichzeitig die Analgesie aufgehoben (104).

2.6. Etomidat

2.6.1. Chemie



(R)-(+)-Äthyl-1-(α -methyl-benzyl)-imidazol-5-carboxylat
(Base)

Etomidat (R 1666=) ist ein weiß-gelbliches Pulver mit einem MG von 244, 28. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 65 - 70°C. In Wasser ist Etomidat fast unlöslich. In organischen und anorganischen Säuren mit pH-Wert < 3 ist es gut, in Alkohol und Chloroform sehr gut löslich (58).

2.6.2. Pharmakologie

2.6.2.1. Allgemeine Charakteristika

Etomidat ist ein barbitursäurefreies Ultrakurzhypnotikum. Es bewirkt Sedation und Muskelrelaxation, jedoch keine Analgesie.

1 mg/kg KG i.v. bei der Ratte führt innerhalb einer Minute zur Hypnose (59).

2.6.2.2. Wirkung auf ZNS, Motorik und Vegetativum

Die wesentlich zentralnervöse Wirkung von Etomidat beruht nach Schomburg und Baiker Heberlein (6, 106) in einer Hemmung der Formatio reticularis. Im EEG treten unter Etomidat-Anaesthesie eine Hemmung der Weckreaktion und eine Frequenzabnahme bei gleichzeitiger Amplitudenzunahme der Wellen auf.

Evans und Hill (34) sowie Hill und Taberner (49) weisen auf einen Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)-ähnlichen Effekt

von Etomidat hin. Eine GABA-Freisetzung unter Etomidat kann nicht festgestellt werden. Es wird angenommen, daß es sich um einen direkten Einfluß des Etomidat am Neuron handelt.

Da es unter Etomidat zu keiner analgetischen Wirkung kommt, wird vermutet, daß keine Hemmung der afferenten Thalamusbahnen verursacht wird. Aufgrund der kardiovaskulären und respiratorischen Stabilität unter Etomidat scheint eine Beeinflussung des Hirnstammes nicht aufzutreten (122).

Nach Pfeifer et al. (93) wirkt Etomidat auf das Vegetativum dämpfend. Unter Ruhebedingungen ist davon nur die Sympathikusaktivität betroffen. Bei höheren Dosierungen tritt zusätzlich zur stärkeren Sympathiksdämpfung eine Abschwächung der Phrenicusaktivität auf. Die zerebrale Durchblutungs- und die Sauerstoffumsatzrate des Gehirns werden unter Etomidat reduziert, ebenso wird der Liquordruck gesenkt (30, 83, 96).

2.6.2.3. Wirkung auf die Atmung

Nach Nagel et al. (84) kann beim Hund nur ein signifikantes Ansteigen der Atemfrequenz und ein reduziertes Atemvolumen ermittelt werden, während das Atemminutenvolumen gleich bleibt.

Bei höherer Dosierung (3,0 mg/kg) fällt das Atemzugvolumen signifikant ab. Gegen Ende der Aufwachphase bewegen sich die Werte wieder annähernd im Normalbereich (107).

Famewo und Odugbesan (35) sprechen von einer gelegentlich auftretenden kurzen Apnoe, wobei sich allerdings die Spontanatmung nach kurzer Zeit wieder einstellt.

2.6.2.4. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Nach Jageneau et al. (56), Reneman et al. (95) und Weymar et al. (125) führt Etomidat beim Hund zur Steigerung

der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens, zu einem Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes und einem leichten Absinken des arteriellen Mitteldruckes. Im Gegensatz dazu finden Nagel et al. (84) keine signifikanten Veränderungen der oben genannten Parameter.

Außer dem Anstieg der Coronardurchblutung, die als Folge einer spezifischen, schwach coronardilatierenden Wirkung von Etomidat interpretiert wird, kann beim Menschen keine bzw. nur geringe Veränderung der Kreislaufparameter beobachtet werden (28, 39, 70).

Beim Kaninchen bewirken erst hohe Dosen von Etomidat (2 - 8 mg/kg KG) einen signifikanten depressiven Effekt auf den mittleren Aortendruck, den peripheren Gefäßwiderstand und die Kontraktilität des Myocards (53).

2.6.2.5. Sonstige Wirkungen

Der bei intravenösen Applikationen von Etomidat (als Sulfat in wässriger Lösung) auftretende Injektionsschmerz wird vermindert durch schnellere Injektionen (38) und durch Lösungsmittel (z. B. Polyäthylenglykol und Propylen-glykol (45, 132). Bleie et al. (13) können mit einer Emulsion Etomidat-Sojabohnenöl-Glycerol die Schmerzrate vollkommen eliminieren.

Im Tierexperiment wirkt Etomidat als Antikonvulsivum bei verschiedenen Krampfmodellen, wobei noch unklar ist, ob es selbst oder ein Metabolit für oben genannte Wirkung verantwortlich ist (122).

Nach Spanos et al. (109) hängen Ausmaß und Häufigkeit der Myoklinien nicht von der verwendeten Dosis ab. Nach Applikation von Fentanyl oder Droperidol können diese jedoch weitgehend unterdrückt werden (79). Dagegen beeinflusst eine Veränderung des Solvens mit damit verbundener Erhöhung des PH-Wertes (45) sowie eine Veränderung der Dosis (109) und eine Verkürzung der Injektionszeit (79) die Myoklonien nur unwesentlich.

2.6.3. Metabolismus

Nach intravenöser Injektion von Etomidat sinkt die Plasmakonzentration bei Ratten innerhalb kurzer Zeit ab (47, 48). Während der ersten Minute p.i. sind im Gehirn Maximalwerte nachzuweisen. Ebenso rasch verläuft die Elimination aus dem Gehirn. Innerhalb der zweiten Minute können maximale Etomidat-Spiegel in Lunge, Niere, Muskulatur, Herz und Leber festgestellt werden. Im Fettgewebe zeigen sich Maximalwerte nach ca. 15 - 30 Minuten.

Die biologische HWZ von Etomidat wird von Heykants (48) beim Tier mit ca. 40 Min., von Schüttler et al. (107) beim Menschen mit 70 Min. angegeben.

Metabolisiert wird Etomidat vorwiegend in der Leber durch Hydrolyse der Estergruppen zu R-(+)-1-(-methyl-benzyl)-5-imidazolsäure, dem Hauptmetaboliten. Daneben kommt es noch zur Bildung von Mandel- und Benzoesäure. Alle entstehenden Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv.

Bereits nach 4 Stunden werden 50 % der verabreichten Dosis über die Nieren ausgeschieden. Nach 4 Tagen werden ca. 77 % über den Harn und ca. 13 % über Faeces eliminiert (36, 44, 47, 48).

2.6.4. Toxizität

Unter Anwendung von Etomidat können weder teratogene Wirkungen noch Anzeichen einer Kumulation oder Gewöhnungerscheinungen festgestellt werden (60).

Der Sicherheitsindex (LD_{50}/ED_{50}) beträgt bei Ratten 32 und beim Hund 15,9 (60).

LD_{50} beträgt für

- Mäuse	29,5 mg/kg
- Ratten	18,5 - 28,3 mg/kg
- Meerschweinchen	7 mg/kg
- Kaninchen	11,9 mg/kg
- Hunde	7,6 mg/kg

2.7. Langzeitanaesthesiekombinationen

Um eine gute und ausreichend belastbare Langzeitanaesthetie zu finden, werden die einzelnen Anaesthetika kombiniert. Xylazin und Ketamin als Kombinationsanaesthetie (XKK) bieten eine ausgezeichnete Anaesthetie für Ratten mit guter Analgesie und Muskelrelaxation sowie völliger Bewußtlosigkeit (90). Zur Verlängerung der Anaesthetie wird entweder Ketamin (XKK) oder Ketamin mit Droperidol (XKDK) verwendet. Das Butyrophenonderivat wird zusätzlich zu Ketamin eingesetzt, da bei einer Nachdosierung von Ketamin allein eine zunehmende Katalepsie zu erwarten ist. Xylazin ist wegen der relativ hohen Toxizität zur Nachdosierung im Langzeitversuch ungeeignet.

Carfentanyl und Etomidat (CEE) werden als Kurzzeit-Kombinationsanaesthetie bei der Ratte erfolgreich angewendet (32, 33, 109) und erzeugen Analgesie, Sedation und Muskelrelaxation. Etomidat allein, das zur Nachdosierung verwendet wird, bewirkt Sedation und Muskelrelaxation, jedoch keine Analgesie. Um aber über einen Zeitraum von mehreren Stunden eine ausreichende Anaesthetie zu erhalten, wird das lang wirksame Lofentanyl anstelle des Carfentanyl eingesetzt. Auch bei dieser Anaesthesiegruppe wird mit Etomidat nachinjiziert (LEE).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit soll die Erprobung geeigneter Methoden zur Langzeitanaesthesia von Ratten sein. Sie sollten folgenden Anforderungen gerecht werden:

- große Sicherheitsbreite
- möglichst geringe Nebenwirkungen
- bedingte Steuerbarkeit, evtl. Antagonisierung
- unproblematische Nachdosierbarkeit
- möglichst lange Wirkungsdauer
- geringe Toxizität

Anwendungsbeispiele für Langzeitanaesthesien:

Langzeitanaesthesien sollen bei experimentellen Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen ohne angemessene analgetische Maßnahmen große Schmerzen für das Tier zu erwarten sind. Die gleichzeitige Immobilisierung ist häufig aus versuchstechnischen Gründen (Katheter, Meßgeräte) wünschenswert.

3.2. Material und Methoden

Die Untersuchungen werden an 97 ausgewachsenen weiblichen Wistar-Ratten (Chbb-Thom) durchgeführt. Es sollen verschiedene Einleitungsanaesthesiemethoden mit nachfolgender Anaesthesia-Weiterführung bis zu 18 Stunden erprobt werden (siehe Tab. 1: Versuchsplan).

3.2.1. Medikamente

- Ketamin (Ketanest^R) wird in der Konzentration 50 mg Ketaminbase/ml verwendet.
- Xylazin (Rompun^R) liegt in 2%iger Lösung vor, die 23,32 mg Xylazinhydrochlorid enthält.
- Carfentanyl (R 33799) wird in einer Konzentration von 2 µg/ml injiziert.

- Etomidat (R 16660) weist pro ml 10 mg Etomidat-HCl auf.
- DHB (Dehydryobenzperidol) wird als Lösung mit 2,5 mg/ml Droperidol verwendet.
- Lofentanyl enthält 0,1 mg Wirksubstanz pro ml.

3.2.2. Versuchsdurchführung

Die Tiere werden bei Versuchsbeginn gewogen und die dem Gewicht entsprechende Menge der Initial-Anaesthesiekombination i. m. in den Oberschenkel injiziert. Anschließend werden die Ratten im Versuchsraum auf eine Zellstoffunterlage gelegt, wo dann unmittelbar nach der Injektion Temperaturmessungen durchgeführt werden. Um bei einem Teil der Tiere (3 - 4 pro Tagesgruppe) die Urinproduktion messen zu können, wird ein Blasenkatheter gesetzt (Gruppe I - IV, Tab. 11 und 12). Dazu wird nach Eröffnung der Bauchhöhle in der Linea alba die Blase an ihrem cranialen Scheitel nur so weit eröffnet, daß ein weicher Plastikschauch mit ca. 2,5 mm Durchmesser problemlos eingeführt werden kann. Mittels einer Tabaksbeutelnaht wird der ca. 15 cm lange Schlauch in der Blasenwand fixiert und durch die verschlossene Laparatomiewunde nach außen abgeleitet. Anschließend werden die operierten Tiere neben die übrigen Tiere gelegt. Für jedes operierte Tier wird an der Tischkante ein Auffanggefäß befestigt, in welches der Urin über den Plastikschauch (Urinkatheter) tropfen soll. Im Versuchsraum, einem OP-Zimmer mit Klimaanlage, herrschen während der gesamten Versuchsdauer bezüglich Luftfeuchtigkeit (ca. 65 %) und Raumtemperatur (ca. 22°C) nahezu konstante Bedingungen. Während des 18 Stunden dauernden Versuches werden folgende Parameter gemessen:

- ANAESTHESIETIEFE (N: 1 - 5)
- TEMPERATUR (T: °C)
- ATEMFREQUENZ (AF: Atemzüge pro min)
- KOERPERGEWICHT (g)
- URINVOLUMEN (ml)

ZUR ANAESTHESIETIEFE

Die klinische Effektivität der gewählten Dosierungen soll mit Reflexprüfungen dokumentiert werden. Dabei wird die Tiefe der Anaesthesie in Stadien II - III eingeteilt:

Einteilung nach Gründel (124):

Stadium II/1 - Stellreflex und spontane Aktivität:

Die willkürliche Drehung des Tieres von Rücken- in Bauchlage wird als positiver Stellreflex gewertet. Eine spontane Aktivität wird als Eigenbewegung ohne reflexauslösenden Reiz von außen erachtet (Bewegungen der Barthaare oder Laufbewegungen).

Stadium II/2 - Positiver akustischer Reiz und auslösbarer Ohrreflex:

Beim positiven akustischen Reiz, z. B. beim Händeklatschen, reagieren die Tiere mit Zuckungen. Der Ohrreflex wird mittels leichtem Zwicken mit feiner anatomischer Pinzette am Ohrrand ermittelt.

Stadium III/1:- Positiver Zwischenzehenreflex:

Wird das Tier mit einer chirurgischen Pinzette in die Zwischenzehenhaut gekniffen und zieht die betroffene Extremität zurück, so wird dies als Anaesthesietiefe 3 bewertet.

Stadium III/2 - Vorhandener Lidreflex:

Dieser ist positiv, wenn beim Berühren des Augenslides mit der Fingerkuppe ein Lidschlag auszulösen ist.

Stadium III/3 - Chirurgische Toleranz:

Sie bezeichnet die Anaesthesietiefe, bei der keine der oben aufgeführten Reflexe mehr auslösbar sind.

ZUR TEMPERATUR

Die Temperatur wird mit einem Metrawatt-Thermometer vom Typ Metrastast alle 2 Stunden vaginal gemessen. Als Ausgangstemperatur wird für alle Gruppen mit 37,5°C postuliert. Das entspricht im Mittelwert eigenen Untersuchungen an gleichstämmigen Ratten (die jedoch nicht in diesen Versuch genommen wurden) und Angaben aus der Literatur (40).

ZU ATEMFREQUENZ

Ausgezählt werden die Atemzüge pro Minute zu den Zeitpunkten 3, 6, 9, 12, 15, 18 Stunden post injectionem.

ZU GEWICHT

In noch wachem Zustand wird zum ersten Mal zur Stunde 0 mit einer Waage (Bizerba Balingen) das Gewicht der Tiere ermittelt. Wiederholungswägungen werden alle 6 Stunden vorgenommen.

ZU URINVOLUMEN

Nach oben beschriebener Versuchsdurchführung (3.2.2) wird die aus dem Katheter abgetropfte Urinmenge im Reagenzglas aufgefangen und nach 6, 12, 18 Stunden notiert.

3.2.3. Statistische Auswertungen

Für alle gemessenen Werte werden statistische Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (SD) und Standardfehler (SE) berechnet. Bei den Parametern Temperatur und Atemfrequenz wird der gepaarte Vergleich in Abhängigkeit von der Anaesthesiekombination und beim ungepaarten Vergleich in Abhängigkeit von der Anaesthesiekombination und Zeit vorgenommen (nach Wilcox und Wilcoxon). Das Signifikanz-Niveau liegt bei $p \leq 0,01$ (signifikant).

Tab. 1: V E R S U C H S P L A N

Gruppe			Geschl.	n	Anaesthesie-		N	T	AF	U	G	M	Inf.
					Einl.	Fortf.	n	n	n	n	n	n	NaCl
I	A	a	w	10	XK	K	10	10	10	3	10	10	-
I	B	b	w	10	XK	K	10	10	10	3	10	10	5
I	C	c	w	10	XK	K	10	10	10	5	10	10	5
I	D	d	w	11	XK	K	11	11	11	3	11	11	6
II	E	a	w	10	XK	DK	10	10	10	5	10	10	5
II	F	b	w	10	XK	D	10	10	10	3	10	10	5
II	G	c	w	10	XK	DK	10	10	10	5	10	10	5
III	H	b	w	11	LE	E	11	11	11	5	11	11	5
III	I	d	w	10	LE	E	10	10	10	5	10	10	5
IV	J	e	w	5	CE	E	5	5	5	-	-	5	-

Total 97

LEGENDE:

I	-	XKK-AK	N	-	Anaesthesietiefe
II	-	XDK-AK	T	-	Temperatur
III	-	LEE-AK	AF	-	Atemfrequenz
IV	-	CEE-AK	U	-	Urinausscheidung
A - J	-	fortlaufende AK	G	-	Gewicht
a - e	-	Kollektive, die jeweils an demselben Tag untersucht wurden	M	-	Mortalitätsrate
AK	-	Anaesthesiekombination	Inf.	-	i.p. Infusion von phys. NaCl
Geschl.	-	Geschlecht	X	-	Xylazin
n	-	Anzahl	K	-	Ketamin
Einl.	-	Einleitung	D	-	Droperidol
Fortf.	-	Fortführung	L	-	Lofentanyl
KG	-	Körpergewicht	E	-	Etomidat
			C	-	Carfentanyl
			SD	-	Standardabweichung

Tab. 2: D O S I E R U N G

Gruppe		AK	n	Einleitung Anaesthetika		Fortführung Anaesthetika		SD
				mg/kg KG		mg/kg KG / 18 h		
I	A-D	XKK	41	X	16	K	258,6	+ 83,6
				K	100			
II	E-G	XDK	19	X	16	D	14,6	+ 6,1
				K	100	K	67,0	+ 34,0
III	H-I	LEE	18	L	0,233	E	57,9	+ 23,5
				E	13,3			
IV	J	CEE	5	C	0,003	E	ca. 80 mg	
				E	15			

LEGENDE: siehe oben

4. E R G E B N I S S E

4.1. Temperatur

4.1.1. Gepaarter Vergleich (Tab. 4)

Bei allen Tieren wird in zweistündigem Abstand die vaginale Körpertemperatur gemessen. Ausgehend von einer nach Green (40) angegebenen und durch eigene Messungen bestätigten durchschnittlichen Ausgangstemperatur von 37,5°C kommt es unter allen Anaesthesiekombinationen nach ca. 2 Stunden zu einem deutlichen Temperaturabfall. Die Mittelwerte liegen zwischen 29 und 35°C (Tab. 3).

Bei den XKK-Anaesthesien treten nach ca. 12 Stunden Versuchsdauer ein signifikanter Temperaturanstieg auf, welcher sich, außer bei der Gruppe D (XKK SG₄-Anaesthesiekombination) nach ca. 18 Stunden weitgehend wieder der Normaltemperatur annähert (Tab. 4).

Demgegenüber können bei den Gruppen E - G (XKD- bzw. XKDK-Anaesthesiekombinationen) sowohl zur 8. (XKDK SG₃: 35,5°C), als auch zur 14. Stunde (XKDK SG₁: 33,5°C, XKD XG₂: 34,5°C) signifikante Temperaturanstiege registriert werden. Auch hier kommt es wieder nach 18 Stunden zu einer allmählichen Annäherung an die Ausgangstemperatur.

Bei den LEE-Anaesthesiekombinationen zeigt sich über 10 Stunden hinweg ein signifikanter Temperaturabfall im Vergleich zur Ausgangstemperatur. Die Werte schwanken zwischen 30,5 und 33,3°C. In den sich anschließenden 8 Stunden tritt keine signifikante Temperaturerhöhung auf. Auch erreicht der 18-Stunden-Wert nicht mehr den Ausgangswert, sondern liegt unter dem der Normaltemperatur; bei der Gruppe H (LEE SG₂) bei 32,8°C und bei Gruppe D (LEE SG₄) bei 35,3°C.

Bei der CEE-Anaesthesiekombination werden nach 2 Stunden ein Temperaturabfall ermittelt, welchem ein nicht signifikanter Temperaturanstieg folgt. Der mittlere Temperaturwert nach 18 Stunden erreicht, wie bei der LEE-Anaesthesiekombination, nicht mehr die Normaltemperatur. Er liegt bei 34,7°C.

4.1.2. Ungepaarter Vergleich (Tab. 5)

Auch hier herrscht, wie beim gepaarten Vergleich, die gleiche Ausgangssituation. Es werden jedoch die einzelnen Parameter in Abhängigkeit von Anaesthesie und Zeit miteinander verglichen.

Bei den Gruppen C und G mit den Anaesthesie-Kombinationen XKK und XKDK am Versuchstag c (SG_3) treten signifikant höhere Temperaturen auf als bei den Tieren der Gruppen A, B, D, E, F, H und I. Diese Temperaturerhöhung (zwischen 2 und 5°C) tritt während der gesamten Versuchsdauer in dieser Gruppe auf.

Auch die Temperatur der Gruppe J mit der Anaesthesie-Kombination CEE am Versuchstag d (S_{30}) bleibt 18 Stunden mehr oder weniger signifikant über denen der übrigen Gruppen (siehe Tab. 1).

4.2. Atemfrequenz

4.2.1. Gepaarter Vergleich in Abhängigkeit der Zeiten innerhalb einer Anaesthesie-Gruppe (Tab. 7)

Zur Ermittlung der Atemfrequenz werden alle 3 Stunden die Atemzüge (AZ) eine Minute lang ausgezählt (Tab. 7).

Ausgegangen wird von den Wachwerten, die bei 100 - 110 AZ/min liegen. Nach 3 Stunden Versuchsdauer erreicht bei den XKK- und XKDK-Anaesthesiekombinationen (Gruppe A - G) die Atemfrequenz einen signifikanten Tiefpunkt. Die durchschnittlichen Mittelwerte bewegen sich im Bereich von 46 - 68 AZ/min. Innerhalb des sich anschließenden Zeitintervalls, 9 - 12 Stunden nach Versuchsbeginn, tritt eine signifikante Zunahme der Atemfrequenz auf. Die Höchstwerte liegen bei 100 - 109 AZ/min. Diese bleiben bis Versuchsende nahezu stabil. Bei den Morphin-Anaesthesiekombinationen LEE (Gruppe H, I) und CEE (Gruppe J) ist über die 18-stündige Anaesthesiedauer, abgesehen von geringfügigen Schwankungen, eine gleichbleibende Atemfrequenz von ca. 50 AZ/min zu verzeichnen.

4.2.2. Ungepaarter Vergleich der Anaesthesiemethoden zu gleichen Zeitpunkten (Tab. 8)

Bei dieser Auswertung werden die einzelnen Anaesthesiekombinationen in Abhängigkeit von der Zeit miteinander verglichen. Dabei treten nach 3 Stunden bei den XKK SG₃- und XKDK SG₃-Anaesthesiekombinationen (Gruppe C, c und G, c): $\bar{x} \approx 68,0$ AZ/min signifikant höhere Werte auf gegenüber den Anaesthesiekombinationen XKK SG₁ (Gruppe A, a): $\bar{x} \approx 52,4$ AZ/min, XKK SG₂ (Gruppe B, b): $\bar{x} \approx 48,4$ AZ/min, XKK SG₄ (Gruppe D, d): $\bar{x} \approx 48,4$ AZ/min, XKDK SG₁ (Gruppe E, e): $\bar{x} \approx 46,2$ AZ/min, XKD XG₂ (Gruppe F, b): $\bar{x} \approx 52,8$ AZ/min, LEE XG₂ (Gruppe H, b): $\bar{x} \approx 51,6$ AZ/min und LEE SG₄ (Gruppe I, c): $\bar{x} \approx 40$ AZ/min.

Zur zweiten Messung, 6 Stunden nach Versuchsbeginn, zeigt die LEE SG₄-Anaesthesiekombination (Gruppe I, c) gegenüber allen anderen Anaesthesien signifikant niedrigere Werte: $\bar{x} \approx 32,2$ AZ/min.

Nach 9 Stunden waren die Werte der LEE XG₂-Anaesthesiekombination (Gruppe H, b): $\bar{x} \approx 44,8$ AZ/min signifikant unter denen der übrigen Anaesthesiekombinationen.

Bei der 4., 5. und 6. Messung, also 12, 15 und 18 Stunden nach Versuchsbeginn, liegen schließlich die AF-Werte der beiden Lee-Anaesthesiekombinationen unter denen der übrigen Anaesthesiekombinationen.

4.3. Gewichtsverlust

4.3.1. Absoluter Gewichtsverlust (Tab. 9)

Die absoluten Gewichtsmessungen in Gramm werden bei Anaesthesiebeginn und danach in einem 6-Stunden-Intervall vorgenommen. Beim Vergleich der einzelnen Anaesthesien untereinander verlieren XKK-Tiere über 18 Stunden signifikant mehr Körpergewicht als die Tiere, die CEE- und LEE-Anaesthesien verabreicht bekommen. Dabei ist im ersten 6-Stunden-Intervall das Absinken des Körpergewichts am größten. Demgegenüber ergibt sich bei Verwendung der LEE-Anaesthesie der

geringste, jedoch nicht signifikante Abfall des Körpergewichts, bei Verwendung der XKK- und XKDK-Anaesthesien der höchste Abfall des Körpergewichts.

4.3.2. Prozentualer Gewichtsverlust (Tab. 10)

Der Gewichtsverlust in Prozent, bezogen auf das Ursprungsgewicht, wird ebenfalls über den Zeitraum von 18 Stunden ermittelt. Demnach verlieren die Tiere aus der Gruppe der Morphin-Anaesthesien (LEE: $\bar{x} \approx 2,22 \%$ und CEE: $\bar{x} \approx 3,07 \%$) statistisch signifikant weniger Gewicht als die Tiere der XKK- ($\bar{x} \approx 4,38 \%$) und XKDK-Anaesthesiekombinationen ($\bar{x} \approx 4,79 \%$).

4.4. Urinvolumen (Tab. 11 und 12)

Bei allen Anaesthesiekombinationen kommt es pro Tier zu einer durchschnittlichen Urinausscheidung von ca. 5 - 6 ml über 18 Stunden.

Beim Vergleich des Urinvolumens in Abhängigkeit von Anaesthetie und Infusion (10-12 x 0,5 ml phys. NaCl-Lösung i. p.) zeigt sich bei der Gruppe A - D (XKK-Anaesthesiekombination) eine statistisch signifikante Mehrausscheidung ohne Infusion, während bei den anderen Anaesthesiekombinationen keine Signifikanzen vorliegen.

Neben der Höchstmenge an Urinvolumen von $\bar{x} \approx 7,5$ ml bei der XKK-Anaesthesiekombination ohne Infusion scheiden die Tiere der Gruppe XKDK mit Infusion die geringste Urinmenge aus: $\bar{x} \approx 4,3$ ml.

Beim ungepaarten Vergleich der Urinvolumina innerhalb einer der drei Anaesthesiekombinationen tritt bei allen Tieren ohne Infusion eine höhere Urinausscheidung auf als bei Tieren mit Infusion.

4.5. Mortalitätsrate (Tab. 13)

Bei der XKK-Anaesthesiekombination sterben während des 18 Stunden dauernden Versuches keine Tiere.

Von den 30 Versuchstieren, die die XKDK-Anaesthesiekombination verabreicht bekommen, verenden insgesamt 2 Tiere, ein Tier unmittelbar nach der Injektion, das andere während des Versuches.

Bei Versuchsbeginn sterben bei der LEE-Anaesthesiekombination zwei Tiere. Im weiteren Versuchsverlauf verendet sowohl bei der LEE- wie auch bei der CEE-Anaesthesiekombination jeweils ein Tier.

Tab. 3 A: T E M P E R A T U R - Mittelwerte und Standardfehler (°C)

KKK SG ₁			KKK XG ₂			KKK SG ₃			KKK SG ₄			LEE SG ₄			
h	n	$\bar{x}$	SE	h	n	$\bar{x}$	SE	h	n	$\bar{x}$	SE	h	n	$\bar{x}$	SE
0	10	37,5		0	10	37,3		0	10	37,5		0	10	37,5	
2	10	30,5	+ 0,3	2	10	29,4	+ 0,5	2	10	32,7	+ 0,2	2	11	30,5	+ 0,3
4	10	31,1	+ 0,4	4	10	20,4	+ 0,4	4	10	34,9	+ 0,2	4	11	30,8	+ 0,5
6	10	31,2	+ 0,6	6	10	29,9	+ 0,4	6	10	35,1	+ 0,3	6	11	31,6	+ 0,6
8	10	33,7	+ 0,4	8	10	31,3	+ 0,5	8	10	36,5	+ 0,4	8	11	31,0	+ 0,6
10	10	33,6	+ 0,3	10	10	32,1	+ 0,5	10	10	36,3	+ 0,3	10	11	32,5	+ 0,7
12	10	35,1	+ 0,3	12	10	33,9	+ 0,5	12	10	36,0	+ 0,4	12	11	31,6	+ 0,6
14	10	36,2	+ 0,3	14	10	36,2	+ 0,4	14	10	37,5	+ 0,3	14	11	34,2	+ 0,7
16	10	36,9	+ 0,4	16	10	36,7	+ 0,4	16	10	38,7	+ 0,3	16	11	34,1	+ 0,8
18	10	36,5	+ 0,5	18	10	36,1	+ 0,4	18	10	38,9	+ 0,2	18	11	34,3	+ 0,8
												18	9	35,3	+ 0,5

Legende:

h	-	Meßzeitpunkt (Stunde)	SG ₁	-	Versuchstag	a
n	-	Anzahl der Tiere	XG ₂	-	"	b
$\bar{x}$	-	Mittelwert	SG ₂	-	"	c
SE	-	Standardfehler	SG ₃	-	"	d
KKK	-	Xylazin-Ketamin/Ketamin	SG ₄	-	"	e
KKK	-	Xylazin-Ketamin/Droperidol-Ketamin	S ₃₀	-		
LEE	-	Lofentanyl-Etomidat/Etomidat				
CEE	-	Carfentanyl-Etomidat/Etomidat				

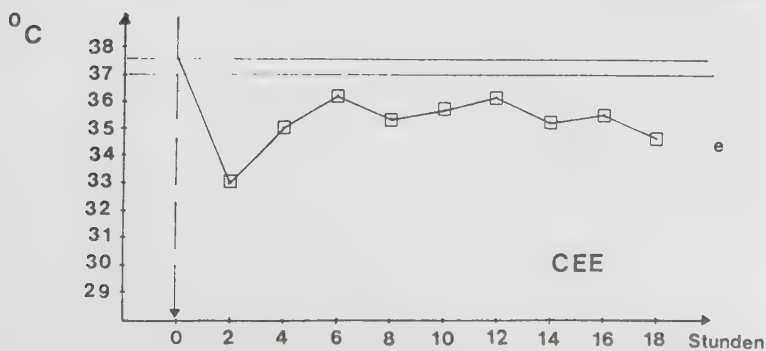
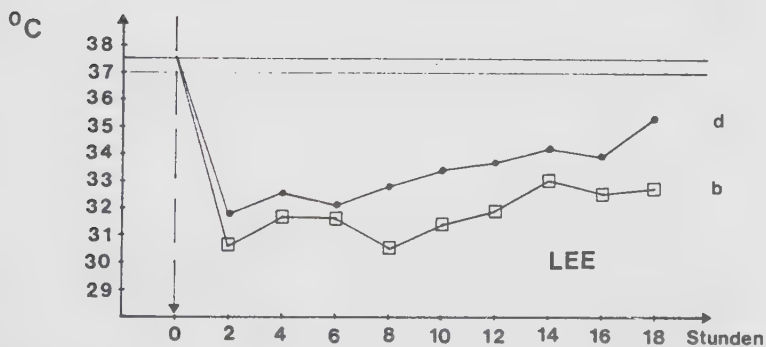
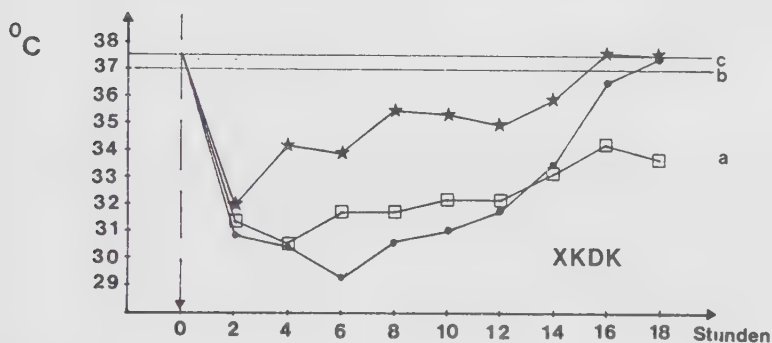
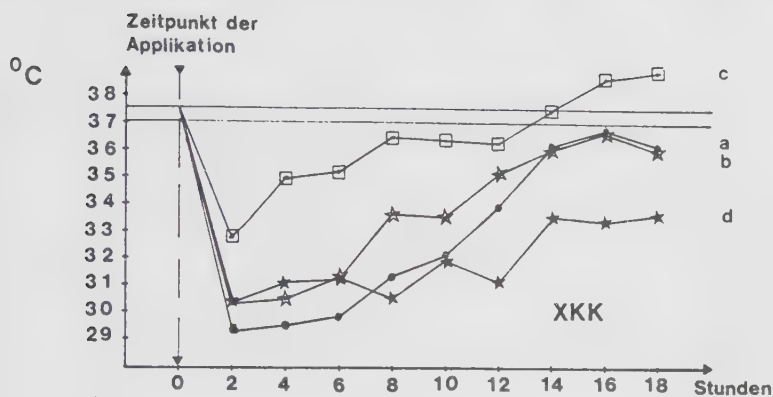
Tab. 3B: T E M P E R A T U R - Mittelwerte und Standardfehler (°C)

XKD XG ₂				XKDK SG ₁				XKDK SG ₃				LEE XG ₂				CEE S ₃₀			
h	n	$\bar{x}$	SE	h	n	$\bar{x}$	SE	h	n	$\bar{x}$	SE	h	n	$\bar{x}$	SE	h	n	$\bar{x}$	SE
0	10	37,5		0	9	37,5		0	10	37,5		0	10	37,5		0	5	37,5	
2	10	30,6	+ 1,0	2	9	31,2	+ 0,5	2	10	31,9	+ 0,4	2	10	30,7	+ 0,4	2	5	33,1	+ 0,4
4	10	30,8	+ 0,5	4	9	30,6	+ 0,3	4	10	34,2	+ 0,4	4	9	31,7	+ 0,8	4	5	35,0	+ 0,5
6	10	29,7	+ 0,6	6	9	31,9	+ 0,4	6	10	33,9	+ 0,5	6	9	31,7	+ 0,7	6	4	36,2	+ 0,5
8	10	31,1	+ 0,6	8	9	31,9	+ 0,5	8	10	35,5	+ 0,5	8	8	30,5	+ 0,5	8	4	35,3	+ 0,7
10	10	31,7	+ 0,8	10	9	32,5	+ 0,5	10	10	35,4	+ 0,3	10	8	31,5	+ 0,7	10	4	35,8	+ 0,9
12	10	32,5	+ 0,9	12	9	32,4	+ 0,5	12	10	34,9	+ 0,4	12	8	32,5	+ 0,5	12	4	36,2	+ 1,1
14	10	34,5	+ 1,0	14	9	33,5	+ 0,5	14	10	35,9	+ 0,3	14	8	33,1	+ 0,7	14	4	35,3	+ 1,5
16	9	36,5	+ 0,3	16	9	34,6	+ 0,5	16	10	37,6	+ 0,4	16	8	32,5	+ 0,4	16	4	35,5	+ 1,4
18	9	37,5	+ 0,2	18	9	34,1	+ 0,7	18	10	37,3	+ 0,5	18	8	32,8	+ 0,9	18	4	34,7	+ 1,1

LEGENDE:

siehe Tab. 3 A

Abb.: 1 TEMPERATUR



Tab. 4 A: TEMPERATUR - Gepaarter Vergleich

$\chi_{KK} \quad (\text{Tag a} \quad SG_1)$																			$\chi_{KK} \quad (\text{Tag b} \quad XG_2)$																			$\lambda_{KK} \quad (\text{Tag c} \quad SG_3)$																		
0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	h	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	h	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	h																								
0	+	+	+	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	+	+	+	-	+	-	-	-	0																									
0	+	0	-	-	-	-	+	+	+	2	0	-	-	+	+	+	+	+	+	2	0	+	+	-	-	-	+	+	+	+	2																									
0	+	0	-	-	-	-	+	+	+	4	0	-	-	+	+	+	+	+	+	4	0	+	+	0	-	-	-	+	+	+	4																									
0	+	0	-	-	-	-	+	+	+	6	0	-	-	+	+	+	+	+	+	6	0	+	+	0	-	-	-	+	+	+	6																									
0	+	0	-	-	-	-	+	+	+	8	0	-	-	+	+	+	+	+	+	8	0	+	+	0	-	-	-	+	+	+	8																									
0	+	0	-	-	-	-	+	+	+	10	0	-	-	+	+	+	+	+	+	10	0	+	+	0	-	-	-	+	+	+	10																									
0	+	0	-	-	-	-	+	+	+	12	0	-	-	+	+	+	+	+	+	12	0	+	+	0	-	-	-	+	+	+	12																									
0	+	0	-	-	-	-	+	+	+	14	0	-	-	+	+	+	+	+	+	14	0	+	+	0	-	-	-	+	+	+	14																									
0	+	0	-	-	-	-	+	+	+	16	0	-	-	+	+	+	+	+	+	16	0	+	+	0	-	-	-	+	+	+	16																									
0	+	0	-	-	-	-	+	+	+	18	0	-	-	+	+	+	+	+	+	18	0	+	+	0	-	-	-	+	+	+	18																									

XKK (Tag d SG ₄)																			XKDK (Tag a SG ₁)																			XKD (Tag b XG ₂)																		
0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	h	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	h	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	h	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18														
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	-	-	-	+															
0	+	0	-	-	-	-	-	-	-	2	0	+	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+															
0	+	0	-	-	-	-	-	-	-	4	0	0	-	-	-	-	-	+	+	+	4	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+															
0	+	0	-	-	-	-	-	-	-	6	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	6	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+															
0	+	0	-	-	-	-	-	-	-	8	0	0	-	-	0	-	-	-	-	-	8	0	0	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+															
0	+	0	-	-	-	-	-	-	-	10	0	0	-	-	0	0	-	-	-	-	10	0	0	-	-	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+															
0	+	0	-	-	-	-	-	-	-	12	0	0	+	-	-	0	0	-	-	-	12	0	0	-	-	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+															
0	+	0	-	-	-	-	-	-	-	14	0	0	+	-	-	0	0	-	-	-	14	0	0	-	-	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+															
0	+	0	-	-	-	-	-	-	-	16	0	0	-	-	-	0	-	-	0	-	16	0	0	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+															
0	+	0	-	-	-	-	-	-	-	18	0	0	-	-	-	0	-	-	0	-	18	0	0	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+															

LEGENDE:
SIEHE TAB. 4 B

Tab. 4 B: T E M P E R A T U R - Gepaarter Vergleich

XKDK (Tag c SG ₃)																
0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	h						
0	+	+	+	-	+	+	-	-	-	0	-	-	-	-	-	0
0	-	-	+	-	+	+	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2
0	-	-	-	-	+	+	-	-	-	4	-	-	-	-	-	4
0	-	-	-	-	+	+	-	-	-	6	-	-	-	-	-	6
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-	8
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	10
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	12
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	-	-	-	-	-	14
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-	16
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18	-	-	-	-	-	18

CEE (Tag c S ₃₀)																
0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	h						
0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	0
0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2
0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	4
0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	6
0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-	8
0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	10
0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	12
0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	14	-	-	-	-	-	14
0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-	16
0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	18	-	-	-	-	-	18

LEE (Tag b XG ₂)																
0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	h						
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	-	-	-	-	-	0
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2	-	-	-	-	-	2
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	4	-	-	-	-	-	4
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	-	-	-	-	-	6
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	8	-	-	-	-	-	8
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10	-	-	-	-	-	10
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12	-	-	-	-	-	12
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	14	-	-	-	-	-	14
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16	-	-	-	-	-	16
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	18	-	-	-	-	-	18

LEGENDE:

XKK	-	Xylazin-Ketamin/Ketamin
XKDK	-	Xylazin-Ketamin/Droperidol-Ketamin
CEE	-	Carfantanyl-Etomidat/Etomidat
LEE	-	Lofentanyl-Etomidat/Etomidat
SG ₁	-	Versuchstag a
XG ₂	-	" b
SG ₃	-	" c
SG ₄	-	" d
S ₃₀	-	" e

Tab. 5A: T E M P E R A T U R - Ungepaarter Vergleich

Stunde 2

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
0	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
0	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
		0	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
			0	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
				0	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
					0	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
						0	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
							0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
								0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+
									0	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+

Stunde 4

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
0	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
0	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
		0	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
			0	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
				0	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
					0	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
						0	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
							0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
								0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+
									0	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+

Stunde 6

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
0	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
0	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
		0	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
			0	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
				0	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
					0	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
						0	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
							0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
								0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+
									0	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+

Stunde 8

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
0	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
0	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
		0	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
			0	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
				0	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
					0	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
						0	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
							0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
								0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+
									0	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+

Stunde 10

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
0	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
0	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
		0	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
			0	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
				0	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
					0	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
						0	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
							0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
								0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+
									0	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+

Stunde 12

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
0	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
0	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
		0	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
			0	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
				0	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
					0	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
						0	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
							0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
								0	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+
									0	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+

LEGENDE: siehe Tab. 5 B

Tab. 5D: TEMPERATUR - Ungepaarter Vergleich

Stunde 14

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
0	-	+	+	+	+	-	+	+	-	A
0	+	+	+	+	+	-	-	-	-	B
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D
0	-	+	-	-	-	-	-	-	-	E
0	+	+	-	-	-	-	-	-	-	F
0	+	+	-	-	-	-	-	-	-	G
0	+	+	-	-	-	-	-	-	-	H
0	+	+	-	-	-	-	-	-	-	I
0	+	+	-	-	-	-	-	-	-	J

Stunde 16

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
0	-	+	+	-	+	-	+	+	-	A
0	+	+	-	-	+	-	+	+	-	B
0	+	+	+	-	+	+	+	+	+	C
0	+	+	+	-	+	-	-	-	-	D
0	+	+	+	-	+	-	-	-	-	E
0	+	+	+	-	+	-	-	-	-	F
0	+	+	+	-	+	-	-	-	-	G
0	+	+	+	-	+	-	-	-	-	H
0	+	+	+	-	+	-	-	-	-	I
0	+	+	+	-	+	-	-	-	-	J

Stunde 18

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
0	-	+	+	-	+	-	+	-	-	A
0	+	-	-	-	-	-	+	-	-	B
0	+	-	-	-	-	-	+	-	+	C
0	+	-	-	-	-	-	+	-	-	D
0	+	-	-	-	-	-	+	-	-	E
0	+	-	-	-	-	-	+	-	-	F
0	+	-	-	-	-	-	+	-	-	G
0	+	-	-	-	-	-	+	-	-	H
0	+	-	-	-	-	-	+	-	-	I
0	+	-	-	-	-	-	+	-	-	J

LEGENDE:

A	-	XKK SG ₁								
B	-	XKK XG ₂								
C	-	XKK SG ₃								
D	-	XKK SG ₄								
E	-	XKD XG ₂								
F	-	XKDK SG ₁								
G	-	XKDK SG ₃								
H	-	LEE XG ₂								
I	-	LEE SG ₄								
J	-	CEE S ₃₀								
+	-	signifikant								
-	-	nicht signifikant								

Tab. 6A: A T E M F R E Q U E N Z (AZ/min) - Mittelwerte und
Standardfehler

XKK SG₁ Tag a

h	n	$\bar{x}$	SE
3	10	52,4	+ 3,4
6	10	68,4	+ 5,1
9	10	94,4	+ 2,8
12	10	105,2	+ 6,1
15	10	109,2	+ 8,4
18	10	102,8	+ 5,3

XKK XG₂ Tag b

h	n	$\bar{x}$	SE
3	10	48,4	+ 2,1
6	10	62,8	+ 4,0
9	10	78,0	+ 6,4
12	10	106,4	+ 12,3
15	10	103,0	+ 10,5
18	10	107,0	+ 11,2

XKK SG₃ Tag c

h	n	$\bar{x}$	SE
3	10	68,0	+ 3,7
6	10	65,6	+ 3,7
9	10	89,2	+ 2,1
12	10	93,8	+ 4,9
15	10	97,6	+ 6,5
18	10	104,2	+ 7,1

XKK SG₄ Tag d

h	n	$\bar{x}$	SE
3	10	48,5	+ 3,4
6	10	63,3	+ 5,0
9	10	-	-
12	10	71,6	+ 5,2
15	10	84,4	+ 4,5
18	10	98,2	+ 6,4

XKDK SG₁ Tag a

h	n	$\bar{x}$	SE
3	9	46,2	+ 3,1
6	9	65,3	+ 3,5
9	9	88,0	+ 4,4
12	9	88,9	+ 5,8
15	9	95,1	+ 5,7
18	9	94,2	+ 5,4

XKD XG₂ Tag b

h	n	$\bar{x}$	SE
3	10	52,8	+ 2,8
6	10	72,0	+ 3,1
9	10	73,6	+ 5,4
12	10	81,2	+ 5,0
15	9	97,6	+ 4,2
18	9	109,6	+ 6,3

LEGENDE: siehe Tab. 6 B

Tabelle 6B: A T E M F R E Q U E N Z (AZ/min) - Mittelwerte und
Standardfehler

XKDK SG₃ Tag c

h	n	$\bar{x}$	SE
3	10	68,0	$\pm$ 3,7
6	10	65,6	$\pm$ 3,7
9	10	90,2	$\pm$ 2,1
12	10	93,6	$\pm$ 4,9
15	10	97,6	$\pm$ 6,5
18	10	104,2	$\pm$ 7,1

LEE XG₂ Tag b

h	n	$\bar{x}$	SE
3	10	51,6	$\pm$ 7,1
6	10	51,2	$\pm$ 5,0
9	10	44,8	$\pm$ 4,8
12	10	53,2	$\pm$ 4,9
15	10	46,9	$\pm$ 2,8
18	9	55,1	$\pm$ 4,7

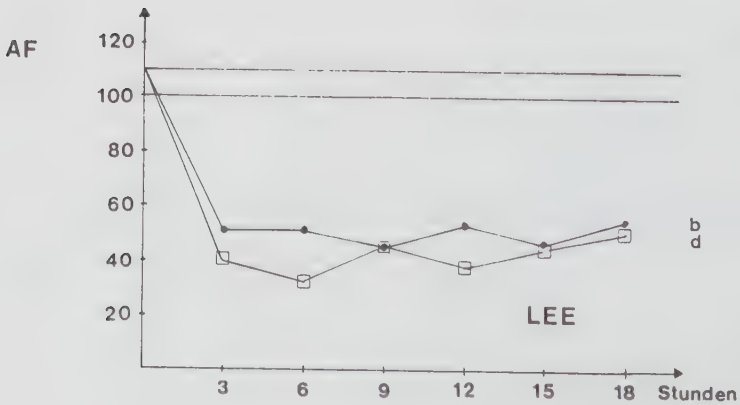
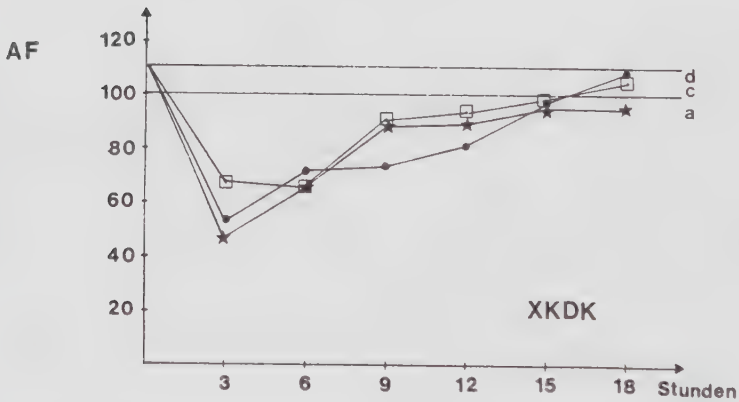
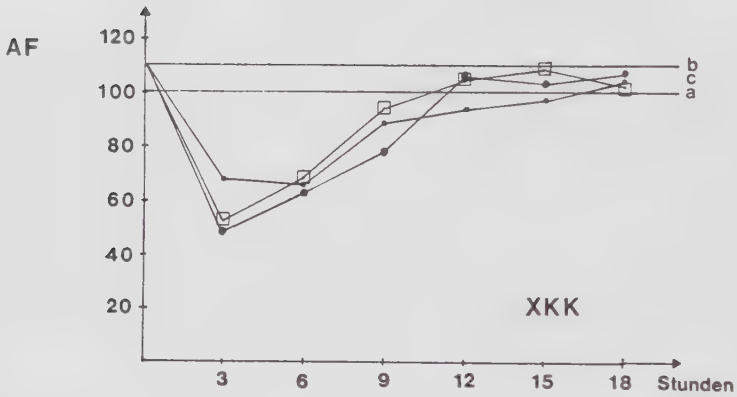
LEE SG₄ Tag d

h	n	$\bar{x}$	SE
3	9	40,0	$\pm$ 8,6
6	9	32,2	$\pm$ 2,6
9	-	-	-
12	8	38,0	$\pm$ 3,3
15	8	45,0	$\pm$ 3,5
18	8	50,8	$\pm$ 6,1

Legende:

- h - Meßzeitpunkt (Stunde)
- n - Anzahl der Tiere
- $\bar{x}$ - Mittelwert
- SE - Standardfehler
- AZ/min - Atemzüge pro Minute

Abb.: 2 ATEMFREQUENZ



Tab. 7 A: A T E M F R E Q U E N Z - gepaarter Vergleich

XKK SG₁ Tag a

0	3	6	9	12	15	18	h
	0	-	+	+	+	+	3
		0	-	+	+	-	6
			0	-	-	-	9
				0	-	-	12
					0	-	15
						0	18

XKK XG₂ Tag b

0	3	6	9	12	15	18	h
	0	-	+	+	+	+	3
		0	-	+	-	+	6
			0	-	-	-	9
				0	-	-	12
					0	-	15
						0	18

XKK SG₃ Tag c

0	3	6	9	12	15	18	h
	0	-	-	+	+	+	3
		0	-	+	+	+	6
			0	-	-	-	9
				0	-	-	12
					0	-	15
						0	18

XKK SG₄ Tag d

0	3	6	9	12	15	18	h
	0	-	0	+	+	+	3
		0	0	-	+	+	6
			0	0	0	0	9
				0	-	-	12
					0	-	15
						0	18

XKDK SG₁ Tab a

0	3	6	9	12	15	18	h
	0	-	+	+	+	+	3
		0	-	-	+	+	6
			0	-	-	-	9
				0	-	-	12
					0	-	15
						0	18

XKD XG₂ Tag b

0	3	6	9	12	15	18	h
	0	-	-	+	+	+	3
		0	-	-	+	+	6
			0	-	-	+	9
				0	-	-	12
					0	-	15
						0	18

LEGENDE: siehe Tab. 7 R

Tab. 7 B: A T E M F R E Q U E N Z - gepaarter Vergleich

XKDK SG₃ Tag c

0	3	6	9	12	15	18	h
	0	-	-	+	+	+	3
		0	-	+	+	+	6
			0	-	-	-	9
				0	-	-	12
					0	-	15
						0	18

LEE XG₂ Tag b

0	3	6	9	12	15	18	h
	0	-	-	-	-	-	3
		0	-	-	-	-	6
			0	-	-	-	9
				0	-	-	12
					0	-	15
						0	18

LEE SG₄ Tag d

0	3	6	9	12	15	18	h
	0	-	-	-	-	-	3
		0	-	-	-	-	6
			0	-	-	-	9
				0	-	-	12
					0	-	15
						0	18

LEGENDE:

- h - Stunde
- + - signifikant
- - nicht signifikant
- XKK - Xylazin-Ketamin/Ketamin
- XKDK - Xylazin-Ketamin/Ketamin-Droperidol
- LEE - Lofentanyl-Etomidat/Etomidat

Tab. 8: A T E M F R E Q U E N Z - ungepaarter Vergleich

Stunde 3

A	B	C	D	E	F	G	H	I	
0	-	+	-	-	+	-	-	-	A
	0	+	-	-	+	-	-	-	B
		0	+	+	+	-	-	-	C
			0	-	+	-	-	-	D
				0	-	+	-	-	E
					0	+	-	-	F
						0	-	-	G
							0	-	H
								0	I

Stunde 6

A	B	C	D	E	F	G	H	I	
0	-	-	-	-	-	-	+	-	A
	0	-	-	-	-	-	+	-	B
		0	-	-	-	-	+	-	C
			0	-	-	-	+	-	D
				0	-	-	+	-	E
					0	-	+	-	F
						0	-	+	G
							0	-	H
								0	I

Stunde 9

A	B	C	D	E	F	G	H	I	
0	-	-	0	-	+	-	+	0	A
	0	-	0	-	-	-	+	0	B
		0	0	-	-	-	+	0	C
			0	0	0	0	0	0	D
				0	-	-	+	0	E
					0	-	+	0	F
						0	+	0	G
							0	0	H
								0	I

Stunde 12

A	B	C	D	E	F	G	H	I	
0	-	-	+	-	+	-	+	+	A
	0	-	-	-	-	-	+	+	B
		0	+	-	-	+	+	+	C
			0	-	-	+	-	+	D
				0	-	-	+	+	E
					0	-	+	+	F
						0	+	+	G
							0	-	H
								0	I

Stunde 15

A	B	C	D	E	F	G	H	I	
0	-	-	-	-	-	-	+	+	A
	0	-	-	-	-	-	+	+	B
		0	-	-	-	-	+	+	C
			0	-	-	-	+	+	D
				0	-	-	+	+	E
					0	-	+	+	F
						0	+	+	G
							0	-	H
								0	I

Stunde 18

A	B	C	D	E	F	G	H	I	
0	-	-	-	-	-	-	+	+	A
	0	-	-	-	-	-	+	+	B
		0	-	-	-	-	+	+	C
			0	-	-	-	+	+	D
				0	-	-	+	+	E
					0	-	+	+	F
						0	+	+	G
							0	+	H
								0	I

Legende:

A - XKK SG₁
 B - XKK XG₂
 C - XKK SG₃
 D - XKK SG₄
 E - XKDK SG₁

F - XKD XG₂
 G - XKDK SG₃
 H - LEE SG₁
 I - LEE SG₄

Tab. 9: G E W I C H T S V E R L U S T - absolut in Gramm

Gr.	AK	n	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
			Std 0	Diff.	Std 6	Diff.	Std 12	Diff.	Std 18
I	XKK	41	294,1	-10,5	283,6	-1,6	282,0	-2,9	279,1
II	XKDK	30	291,1	-21,8	269,3	-1,4	267,9	-2,8	265,1
III	LEE	18	309,2	- 7,9	301,3	+3,5	304,8	-8,4	296,4
IV	CEE	5	273,2	- 2,2	271,0	-3,0	268,0	-3,6	264,4

LEGENDE:

AK - Anaesthesiekombination
n - Anzahl der Tiere
 $\bar{x}$ - Mittelwert
Std - Stunde
Diff. - Differenz

Tab. 10: G E W I C H T S V E R L U S T - in Prozent

Gruppe	AK	n	$\bar{x}$	SD	SE	
I A-D	XKK	41	4,38	$\pm 1,79$	$\pm 0,39$	] ^{ww}] ^{xx}] ^{yy}] ^{zz}
II E-G	XKDK	30	4,49	$\pm 2,22$	$\pm 0,49$	
III H,I	LEE	18	2,22	$\pm 1,83$	$\pm 0,43$	
IV J	CEE	5	3,07	$\pm 0,50$	$\pm 0,18$	

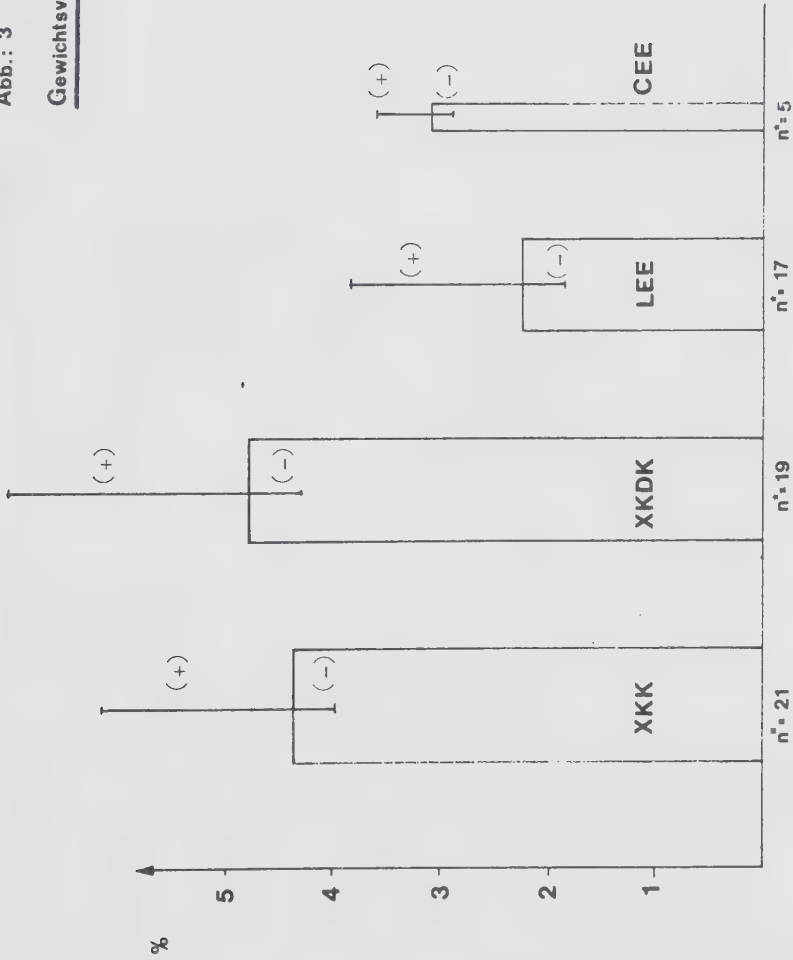
Signifikanzen: XKK - LEE: ww
XKK - CEE: yy
p $\leq 0,01$ XKDK- LEE: xx
XKDK- CEE: zz

LEGENDE:

AK - Anaesthesiekombination
n - Anzahl der Tiere
 $\bar{x}$ - Mittelwert
SD - Standardabweichung
SE - Standardfehler

Abb.: 3

Gewichtsverlust %



* Die Breite der Säule entspricht der Anzahl der Ratten

LEGENDE:

(+) - Standardabweichung
(-) - Standardfehler

Tab. 11: U R I N V O L U M E N (ml) - in Abhängigkeit von
Anaesthesie und Infusion von NaCl-Lösung

Gr.	AK	Inf.	n	$\bar{x}$	SD	SE
I	XKK	-	6	7,5	$\pm 2,6$	$\pm 1,1$
I	XKK	+	8	4,6	$\pm 2,2$	$\pm 0,8$
II	XKDK	-	8	5,5	$\pm 1,0$	$\pm 0,4$
II	XKDK	+	4	4,3	$\pm 2,7$	$\pm 1,4$
III	LEE	-	4	6,8	$\pm 2,1$	$\pm 1,1$
III	LEE	+	4	5,0	$\pm 1,7$	$\pm 0,9$

Legende:

AK	-	Anaesthesie-Kombination
Inf.	-	Infusion von NaCl-Lösung
n	-	Anzahl der Tiere
$\bar{x}$	-	Mittelwert
SD	-	Standardabweichung
SE	-	Standardfehler

Tab. 12: U R I N V O L U M E N - ungepaarter Vergleich

I-	I+	II-	II+	III-	III+	
0	+	-	-	-	-	I-
	0	-	-	-	-	I+
		0	-	-	-	II-
			0	-	-	II+
				0	-	III-
					0	III+

Legende:

I-	-	XKK ohne Infusion	III-	-	LEE ohne Infusion
I+	-	XKK mit Infusion	III+	-	LEE mit Infusion
II-	-	XKDK ohne Infusion	+	-	signifikant
II+	-	XKDK mit Infusion	-	-	nicht signifikant

Tab. 13: M O R T A L I T Ä T S R A T E - in Abhängigkeit
von der Anaesthesiekombination

AK	Gruppe	n	n ₁	n ₂
XKK	A - D	41	0	0
XKDK	E - G	30	2	1
LEE	H - I	21	3	1
CEE	J	5	1	1

LEGENDE:

- AK - Anaesthesiekombination
- XKK - Xylazin/Ketamin-Ketamin
- XKDK - Xylazin/Ketamin-Droperidol/Ketamin
- LEE - Lofentanyl/Etomidat-Etomidat
- CEE - Carfentanyl/Etomidat-Etomidat
- n - Anzahl der Tiere
- n₁ - Anzahl der Todesfälle kurz nach Anaesthesieeinleitung
- n₂ - Anzahl der Todesfälle während der Langzeitanästhesie
- SD - Standardabweichung
- $\bar{x}$ - Mittelwert

Tab. 14: N A C H I N J E K T I O N mit Ketamin,Droperidol
und Etomidat (ml pro Tier)

Gruppe	AK	n	Ketamin		Droperidol		Etomidat	
			$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
I A-D	XKK	41	1,52	$\pm 0,49$	1,63 $\pm$ 0,68		1,77 $\pm$ 0,72	0,3 -
II E-G	XKDK	19	0,38	$\pm 0,19$				
III H-I	LEE	18						
IV J	CEE	5						

LEGENDE: siehe Tab. 13

5. D I S K U S S I O N

5.1. Die Anaesthesiemethoden

Es kommt unter allen Anaesthesiekombinationen (XKK, XKDK, LEE und CEE) nach der initialen Injektion innerhalb von 5 bis 10 Minuten zu einem anaesthetischen Zustand mit voller Bewußtlosigkeit, Schmerzausschaltung und Muskelrelaxation. Dieser Zustand hält ohne Nachinjektion unterschiedlich lange an, wie das für alle Methoden bis auf die noch nicht erprobte Lofentanyl-Etomidatanaesthesia auch bekannt ist (32, 104).

Um eine ausreichende chirurgische Toleranz aufrecht zu erhalten, muß bei allen Anaesthesiekombinationen etwa 2 - 4 Stunden nach der Einleitungsanaesthesia das jeweilige Anaesthetikum zur Fortführung injiziert werden (Tab. 2).

Bei den Gruppen A - D tritt bei alleiniger Nachinjektion von Ketamin im Laufe der Langzeitanaesthesia zunehmende Katalepsie auf, weshalb bei den Gruppen E, F, G Droperidol zugegeben wird. Dieser Butyrophenonzusatz bedingt tatsächlich eine bessere Muskelrelaxation über den gesamten Untersuchungszeitraum. Die Tiere zeigen aber mit fortschreitender Anaesthesiedauer schwärzlich-bläuliche Augenlider, welche wahrscheinlich auf eine zunehmende Zyanose zurückzuführen ist.

Bei der LEE-Anaesthesiekombination (H, I) bewirkt das morphinähnliche Lofentanyl eine starke und über den gesamten Untersuchungszeitraum anhaltende Analgesie und Rigidität im Wirbelsäulen- und Schwanzbereich (25, 26). Das Etomidat erzeugt Bewußtlosigkeit und Sedation.

In der Gruppe J (CEE) erzeugt die Carfentanyl-Etomidat-Kombination zwar einen guten anaesthetischen Zustand von ca. 1 Stunde. Die analgetische Wirkung von Carfentanyl klingt dann ab. Bei Nachinjektion von Etomidat befinden sich die Tiere dann in einem hypnotischen Zustand, der den Anforderungen an eine belastbare Langzeitanaesthesia nicht entspricht. Daher werden in der Gruppe J nur 5 Tiere über 18 Stunden untersucht. Zur Aufrechterhaltung der Hypnose wird allen Tieren alle 2 Stunden ca. 3 mg Etomidat i.m. appliziert.

Bei beiden Morphin-Anaesthesiekombinationen treten klinische Erscheinungen wie intervallartige Schnappatmung, Zucken der Gliedmaßen und des Schwanzes, rasselnde Atemgeräusche und gesträubtes Fell auf.

5.2. Ausführungen zu den Ergebnissen

5.2.1. Körpertemperatur

5.2.1.1. Gepaarter Vergleich (Körpertemperaturvergleich innerhalb einer Gruppe)

Als Ausgangswert für die Körpertemperaturmessungen wird eine von Green (40) angegebene und durch eigene Untersuchungen bestätigte durchschnittliche Normaltemperatur im Wachzustand von 37,5°C angenommen. Bei den hier untersuchten Tieren werden keine Temperaturen im Wachzustand bestimmt, um durch die verursachte Aufregung der Tiere Wertverfälschungen zu vermeiden.

Bei allen hier untersuchten Anaesthesiekombinationen zeigt sich innerhalb der ersten 1 - 2 Stunden post injektionem ein rapider, statistisch signifikanter Temperaturabfall. Nach Blair (12) wirken Anaesthetika bis zu einem gewissen Grad direkt auf das zentrale Thermoregulationszentrum im Hypothalamus. Daher kommt es unmittelbar nach Verabreichung des Anaesthetikums zu einer Hypothermie, die eine Vielfalt von Veränderungen mit sich bringen kann. Beim Absinken der Körpertemperatur von 37°C auf 30°C sinkt der Blutfluß in Leber, Niere, Myocard und Gehirn um ca. 50 %. Es kommt zu einem Anstieg der Hautdurchblutung und zu einer Perfusionsminderung der Skelettmuskulatur. Der Blutdruck kann aufgrund der zunehmenden Blutviskosität und Vasokonstriktion bei Temperaturen um 33°C ansteigen (ab 25°C sinkt er ab). Die Anzahl der roten Blutkörperchen erhöht sich mit wachsender Hypothermie.

Nimmt die Temperatur bis auf etwa 32°C ab, so wird die hypothalamische Thermoregulation wieder stimuliert. Dadurch kann es wieder zu einem allmählichen Anstieg der Körpertemperatur kommen.

Dieses Phänomen tritt bei den neuroleptanalgetischen Anaesthesiekombinationen nach ca. 12 Stunden, unabhängig von den mehrmals vorgenommenen Ketamin- bzw. Ketamin/Droperidol-Nachinjektionen ein. Bei Versuchsende nähern sich die Werte wieder der Normaltemperatur.

Das muskelrelaxierende Xylazin bewirkt bei Ratten im Gegensatz zum Rind (97, 131) eine dosisabhängige Hypothermie (120), deren Ursache in einer Hemmung der hypothalamischen Regulationszentren mit peripherer Gefäßerweiterung liegt. Damit kann bei den XKK-/XKDK-Anaesthesiekombinationen das Xylazin u. a. für den signifikanten Temperaturabfall zur 2. Stunde verantwortlich gemacht werden.

Der Wiederanstieg der Temperatur beruht nicht nur auf der erwähnten hypothermie-gesteuerten Autoregulation des zentralnervösen Wärmesentrums, sondern auch auf der kreislaufstimulierenden Wirkung des Ketamin (XKK) (19, 46, 72, 73, 77).

Unter der Nachinjektion mit Droperidol (XKDK), bei der die Ketaminmenge stark reduziert wird, ist der Wiederanstieg der Körpertemperatur wesentlich langsamer, da Droperidol teilweise die positiven Kreislaufeigenschaften zu Gunsten einer besseren Sedation und Muskelrelaxation aufhebt.

Unter der Anaesthesiemethode mit Lofentanyl und Etomidat (LEE) tritt wiederum eine signifikante Temperaturerniedrigung auf. Da auch Morphine das Wärmesentrum im Hypothalamus hemmen, ist die Temperatur bis zur 10. Stunde erniedrigt. Wegen der Langzeitwirkung des Lofentanyl bleibt die Temperatur aber bis zum Ende des Untersuchungszeitraums weit unter der Normaltemperatur (25, 26, 86).

2 Stunden nach Beginn der CEE-Anaesthesiekombination kommt es zu einem deutlichen Temperaturabfall. Diesem folgt ein schneller Temperaturanstieg nach 6 Stunden auf 35 - 36°C, erreicht allerdings bis zur 18. Stunde den Ausgangswert von 37,5°C nicht.

5.2.1.2. Ungepaarter Vergleich (Körpertemperaturvergleich zwischen den Gruppen

Beim Temperaturvergleich zwischen den einzelnen Anaesthesiemethoden treten am Versuchstag SG₃ (Gruppe C und G) während der gesamten Untersuchungszeit signifikant höhere Temperaturen auf als an den übrigen Tagen (Tab. 6).

Entscheidende Einflüsse durch etwaige Veränderungen der Räumlichkeiten oder der medikamentellen Bedingungen können ausgeschlossen werden. Bei allen Tieren wird mit derselben Dosierung gearbeitet. Die gesamten Versuche finden in einem isolierten OP-Raum mit Klimaanlage statt, in dem über die gesamte Versuchsdauer eine Luftfeuchtigkeit von ca. 65 % und eine Raumtemperatur von ca. 22°C herrschen. Besondere Veränderungen der Wetterlage, die auf die Tiere einen Einfluß haben könnten, liegen nach Auskunft des Wetteramtes München an keinem der Versuchstage vor. Eine schlüssige Erklärung für das Abweichen der Werte in den Gruppen C und G (SG₃) kann nicht gefunden werden.

5.2.2. Atemfrequenz

Die Atemfrequenz der XKK- und XKDK-Anaesthesiekombinationen lassen sich wegen der großen Übereinstimmung zusammenfassen und der Morphin-Anaesthesiekombination LEE gegenüberstellen. Die Entwicklung der Atemfrequenz-Kurven (Abb. 2) scheint mit dem Verlauf der Körpertemperatur zu korrelieren. Durch eine verminderte Atemfrequenz sinkt bei konstanter Atemtiefe die Aufnahme von Sauerstoff. Dadurch werden die sauerstoffabhängigen Stoffwechselvorgänge eingeschränkt und der fehlende Energieumsatz bedingt einen Temperaturabfall. Bei den XKK- und XKDK-Anaesthesiekombinationen sinkt die Atemfrequenz anfangs um ca. 50 % ab. Für dieses Phänomen wird in erster Linie das Xylazin verantwortlich gemacht (129), aber auch das Ketamin bewirkt nach Podlesch und Zindler (94) und nach Langrehr und Stolp (78) zyanotische und apnoische Zustände, die gelegentlich eine künstliche Beatmung erforderlich machen.

Der Anstieg der Atemfrequenz nach ca. 3 Stunden Versuchsdauer ist wahrscheinlich auf die nachlassende Wirkung des Xylazin zurückzuführen. Die Nachdosierung bei diesen Anaesthesiekombinationen (A - G) erfolgt mit Ketamin bzw. mit Droperidol/Ketamin, die beide nur gering atemdepressiv wirken. Die Atemfrequenz bei der XKDK-Anaesthesiekombination steigt wie bei der XKK-Anaesthesiekombination nach 6 Stun-

den schnell wieder an, erreicht aber die Normalfrequenz erst wieder nach ca. 18 Stunden. Bei der XKK-Anaesthesiekombination stimmen die Narkosewerte mit den Normalwerten bereits nach 12 Stunden wieder überein.

Bei der Anaesthesiekombination mit dem langwirkenden morphin-ähnlichen Lofentanyl sinkt die Atemfrequenz bis unter 50 % der Normalfrequenz und bleibt bis Versuchsende mit ca. 50 Atemzüge/min konstant (25, 26). Die atemdepressorische Wirkung von Lofentanyl wird durch Etomidat noch verstärkt (35).

5.2.3. Gewichtsverlust

Die ermittelte Differenz aus Ursprungsgewicht (Stunde 0) und Endgewicht (Stunde 18) wird in Prozent ausgedrückt. Dieser prozentuale Gewichtsverlust ist statistisch deutlicher und exakter als der absolute, da die Werte auf das individuelle Ursprungsgewicht der einzelnen Ratten bezogen werden können.

Bei der XKDK-Anaesthesiekombination zeigen die Tiere den höchsten Gewichtsverlust mit 4,79 %. Bei der XKK-Anaesthesiekombination liegt der Wert mit 4,38 % nur wenig unter dem der XKDK-Anaesthesiekombination. Bei den Anaesthesiekombinationen mit Morphinanteil, insbesondere bei Zusatz von Lofentanyl, verlieren die Ratten signifikant weniger Gewicht als bei den neuroleptanalgetisch wirkenden Anaesthesiekombinationen. Innerhalb aller vier Hauptgruppen (I - IV) ist das Absinken des Körpergewichts im gepaarten Vergleich nicht signifikant.

Da eine Gewichtsabnahme während der Anaesthesie zum allergrößten Teil nur durch einen Flüssigkeitsverlust bedingt sein kann, werden die Urinausscheidung als direkter Parameter für die Wasserausscheidung und die Atemfrequenz als indirekter Anzeiger für die H_2O -Verdampfung über die Lunge herangezogen.

Ein Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Urinmenge sowie Injektionsmenge besteht nicht, wie aus den Tabellen 9, 10, 11 und 12 ersichtlich ist.

Innerhalb der ersten 6 Stunden sinkt das Körpergewicht unter den Neuroleptanalgesien (XKK und XKDK) am stärksten. Hier steigt die Atemfrequenz nach 2 Stunden Versuchsdauer steil an. Man kann annehmen, daß nach 6 Stunden der größte Teil des Gewichtsverlustes bis zur ersten Wägung abgeatmet worden ist, da dann die Gewichtsabnahmeraten trotz ansteigender Atemfrequenz geringer werden.

Eine Erklärung dafür wäre, daß innerhalb der ersten Stunden überschüssige Körperflüssigkeit leicht abgeatmet werden kann, mit fortschreitender Anaesthesiedauer aber u. a. wegen der Aufrechterhaltung der osmotischen Verhältnisse im Körper weniger Flüssigkeit zur Verfügung steht.

Daß unter der XKDK-Anaesthesiekombination die Tiere trotz verzögert ansteigender Atemfrequenz stärker abnehmen, kann an der Vertiefung der Atmung durch Droperidol (57, 61) liegen.

Der Gewichtsverlust unter der Kombinationsanaesthesie mit Lofentanyl (LEE) liegt erheblich niedriger, da hier die Atemfrequenz während der gesamten Untersuchungszeit erniedrigt bleibt.

5.2.4. Urinvolumen

Die renale Ausscheidung ist unter alleiniger Ketaminnachinjektion (A - D) weitaus am höchsten, was auf die günstigen Blutdruckverhältnisse unter Ketamin zurückzuführen sein dürfte. Die Tiere der XKDK-Anaesthesiekombination (F - G) scheiden während des Versuchs am wenigsten Urin aus. Ursache dafür könnte die durch Droperidol verursachte Verminderung des Harnminutenvolumens sein (66).

Unter Lofentanyl-Etomidat-Kombination (LEE) liegen die Urinmengen wenig über XKDK. Hier ist anzunehmen, daß es wegen der anhaltenden Atemdepression auch zu einer fortschreitenden Kreislaufinsuffizienz mit Blutdruckabfall und, kombiniert mit der Hypothermie, auch zu Nierenfunktionsstörungen kommt (12).

5.3. Schlußfolgerungen

Den anaesthesiologischen Forderungen an eine Langzeit-anaesthesie nach Bewußtlosigkeit, bei ausreichender Schmerzausschaltung, guter Muskelrelaxation und relativer Steuerbarkeit bei möglichst geringer Beeinflussung von vitalen Parametern (Atmung, Kreislauf, renale Ausscheidung) kann von den vorgestellten Kombinationsanaesthesien nur teilweise entsprochen werden.

Bei alleiniger Ketamin-Nachdosierung können gute Kreislaufverhältnisse mit schlechter Muskelrelaxation erkaufte werden.

Andererseits beeinflußt das relaxierende Droperidol den Kreislauf und die Urinausscheidung negativ. Die Lofentanyl-Etomidat-Kombination erzeugt bei mäßiger Muskelrelaxation und guter Analgesie nicht vertretbare Atemdepression. Die Anaesthesie mit Carfentanyl und Etomidat ist durch die alleinige Nachinjektion von Etomidat nur als Hypnose aufrecht zu erhalten.

Eine Steuerung der vier Anaesthesiemethoden ist nur bedingt möglich, da die Wirkungen der einzelnen Anaesthetika von ihrer Metabolisierung abhängig sind.

Eine Steuerung durch Applikation von Antidota ist direkt nur bei den Morphinen durch Naloxon möglich.

Mit den α_2 -Adrenolytika Yohimbin und Tolazolin sind nur Teilbereiche der Xylazinwirkung aufzuheben. Für Ketamin und Etomidat sind keine Antagonisten bekannt.

6. Z U S A M M E N F A S S U N G

Zielsetzung dieser Studie war, eine möglichst gute Langzeitanaesthesia für Ratten zu erarbeiten.

Über die verwendeten Anaesthetika gibt es - bis auf Lofentanyl - zahlreiche Untersuchungen über kurz bis mittellang dauernde Anaesthesien.

Im vorliegenden Versuch werden 97 weibliche Wistar-Ratten an verschiedenen Versuchstagen über 18 Stunden anaesthetisiert und anhand verschiedener Parameter die Qualität der Anaesthesia beurteilt.

Folgende Kombinationen werden verwendet:

- Xylazin-Ketamin	Anaesthesieverlängerung mit Ketamin
- Xylazin-Ketamin	" " Ketamin-Droperidol
- Lofentanyl-Etomidat	" " Etomidat
- Carfentanyl-Etomidat	" " Etomidat.

Mit allen Anesthesiekombinationen ist - außer bei der CEE-Anaesthesiekombination - eine relativ gute und lang dauernde Bewußtseinsausschaltung, Analgesie und Immobilisierung zu erzielen.

Die XKK-Anaesthesiekombination bewirkt eine gute Analgesie und Bewußtlosigkeit, die Tiere zeigen jedoch mit zunehmender Anaesthesiedauer Katalepsie. Der Droperidolzusatz bei der XKDK-Anaesthesiekombination hebt die Katalepsie auf, wobei die Ketamindosis reduziert werden kann. Bei der LEE-Anaesthesiekombination tritt eine starke, über den gesamten Versuch dauernde Atemdepression auf. Auch erholen sich diese Tiere von dem bei allen Anaesthesiekombinationen initial auftretenden Temperatursturz nicht. Die CEE-Anaesthesiekombination ist als Langzeitanaesthesia ungeeignet, da Carfentanyl nur kurz wirksam und mit Etomidat allein zwar Hypnose, aber keine Schmerzausschaltung zu erzielen ist.

Schlußfolgerung: Die Anaesthesiemethoden unter Morphin-Hypnotika-Kombination erscheinen für die Langzeitanaesthesia ungeeignet. Die neurolept-analgetischen Methoden mit Ketamin und Ketamin-Droperidol-Nachinjektion sind den Anforderungen an eine belastbare Langzeitanaesthesia besser angepaßt, wobei der kataleptische Zustand unter Ketamin allein die Muskelrelaxation vermissen läßt. Der Zusatz von Droperidol erzeugt einen voll relaxierten anaesthetischen Zustand, jedoch könnten negative Einflüsse auf Kreislauf und damit auf die Nierenfunktion eintreten.

METHODS OF LONG TERM ANAESTHESIA FOR RATS

7. SUMMARY

The intention of this paper was to elaborate an optimum long-term anesthesia for rats.

Concerning the anesthetics that have been used, there are - with the exception of Lofentanyl - numerous investigations dealing with short-term and medium-term anesthesia.

In the experiment at issue, 97 female Wistar rats are anesthetized over a period of 18 hours and the effects of anesthesia are examined by means of various parameters.

The following combinations are used:

- | | | |
|------------------------|---------------------------|----------------------|
| - Xylazin-Ketamin | prolongation with Ketamin | |
| - Xylazin-Ketamin | " | " Ketamin-Droperidol |
| - Lofentanyl-Etomidat | " | " Etomidat |
| - Carfentanyl-Etomidat | " | " Etomidat. |

All the combinations of anesthetics - with the exception of the CEE-anesthetic combination - produce a relatively good effect as to elimination of consciousness, analgesia and immobilization.

The anesthetic combination XKK leads to good results as to the degree of analgesia and unconsciousness; however, the animals show symptoms of catalepsy the longer they are under the anesthetic. The Droperidol additive in the anesthetic combination XKDK removes catalepsy, making it possible to reduce the dose of Ketamin. The anesthetic combination LEE causes strong breathing depressions throughout the experiment. Moreover, the animals are unable to recover from the sudden drop in temperature initially occurring with all anesthetic combinations. The anesthetic combination CEE is unsuitable for long-term anesthesia, because Carfentanyl only produces short-lasting effects and because Etomidat by itself does cause hypnosis but does not lead to analgesia.

Conclusion: Anesthetic methods in the form of a morphine-hypnotics combination seem unsuitable for long-term anesthesia. Neuroleptik-analgesic methods combined with a post-injection of Ketamin and Ketamin-Droperidol are better suited to meet

the requirements of a tolerable long-term anesthesia, if one takes into account that the state of catalepsy caused by the exclusive use of Ketamin does not lead to a relaxation of muscles. An additive of Droperidol produces a fully relaxed anesthetic state, but might have negative side-effects on blood circulation and, consequently, kidney function.

8. L I T E R A T U R

- 1 Amend, J. F.:
Rompun: Eine wirksame Vorbehandlung zur Narkose mit Ketamin
bei der Katze
Vet. med. Nachr. 73, 131 (1973)
- 2 Antonaccio, M. J., R. D. Robson, L. Kerwin:
Evidence for increased vagal tone and enhancement of barore-
ceptor reflex activity after xylazine (2-(2,6-dimethyl-
phenylamino)-4-H-5-dihydro-1,3-thiazine) in anesthetized dogs
Eur. J. Pharmacol. 23, 311 (1973)
- 3 Arbeiter, K., H. Szekely, D. Lorin:
Über die Ergebnisse einer fünfjährigen Prüfung von BayVa 1470
(Rompun^R) an Hund und Katze
Vet. med. Nachr. 3, 252 (1972)
- 4 Artmeier, P.:
Erfahrung über die Anwendung von Rompun^R in der Kleintier-
praxis
Vet. med. Nachr. 3, 263-268 (1972)
- 5 Aziz, M. A., S. S. Carlyle:
Cardiovascular and respiratory effects of xylazine in sheep
Zbl. vet. med. A. 25, 173 (1978)
- 6 Baiker-Heberlein, M., P. Kenins, H. Kikillus, H.-M. Meinck
und E. D. Schomburg:
Investigations on the Site of the Central Nervous Action of
the Short-Acting Hypnotic Agent R-(+)-Ethyl-1-(-Methyl-Ben-
zyl) Imidazole-5-Carboxylate (Etomidate) in Cats
Anaesthesist 28, 78 - 84, 1979
- 7 Bauer, H., H. Kreuscher, H. Menzel:
Anti-Arrhythmic Effect of Dehydrobenzperidol in Dogs
Acta anaesth. Scandinav. 15, 277 - 289 (1971)

- 8 Bayer - Leverkusen:
Packungsbeilage zur 2%igen Injektionslösung von Rompun^R
- 9 Bayer - Leverkusen:
Rompun^R ad usum veterinarium. Sedativum, Analgetikum, Anästhetikum, Muskelrelaxans
Produktinformation
- 10 Becker, M., H. Immos, R. Beglinger:
Rompun^R bei der Ziege
Schweiz. Arch. Tierheilkunde 120, 309 (1978)
- 11 Behner, O., H. Hennecke, F. Hoffmeister, H. Kreiskott, W. Meister, H. W. Schubert, W. Wirth:
Deutsche Patentanmeldung der Farbenfabriken Bayer AG
vom 05.07.62 Nr. 1174375 (1962)
- 12 Blair, E.,:
Hypothermia
Textbook of Veterinary Anaesthesia; Soma, L. R.,
Verlag C. Williams, Baltimore 555 - 579 (1971)
- 13 Bleie, H., R. Fosse, L. Gran, R. Jeppsson, H. Maartman-Moe:
Intralipid as Solvent for Etomidate
IVth European Congress of Anaesthesiology, Royal Festival Hall London, September 1982
- 14 Carthy Mc. , D. A.:
The Pharmacology of Ketalar. A review of Laboratory studies
Ketalar (Ketamine hydrochloride PD & Co.) 1. Auflage
Parke Davis, Montreal (1971)
- 15 Cashin, E. B., A. A. Gabel:
Evaluation of Xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses
Am. J. Vet. Res. 36, 1421 (1975)
- 16 Chambell, K. B., P. A. Klavano, P. Richardson, J. E. Alexander:
Hemodynamic effects of xylazine in the calf
Am. J. Vet. Res. 40, 1777 (1979)

- 17 Chang, T., A. J. Glatzko:
Biotransformation and disposition of Ketamine.
Biodisposition of general anesthetics, reprinted from:
International Anesthesiology Clinics
Boston, USA, Little Brown & Co., 157 (1974)
- 18 Chang, T., W. A. Dill, A. J. Glatzko:
Metabolic disposition of 2-(o-chloro-phenyl)-2-methyl-
amino-cyclohexanone. HCL (CI-581) in laboratory animals
and in man.
Fed. Proc. 24, 268 (1965)
- 19 Chen, G.:
The pharmacology of ketamine
Anaesth. und Wiederbel. 40, Ketamine, 1 (1969)
- 20 Chen, G., C. R. Ensor, A. Bohner:
The neuropharmacology of Ketamine
J. Pharm. Therap. 152, 332 (1966)
- 21 Chen, G., Ch. R. Ensor, D. Russel, B. Bohner:
The pharmacology of 1-(1-phenylcyclohexyl) piperidine HCL
J. Pharm. Exp. Ther. 127, 241 (1959)
- 22 Clark, K. W., L. W. Hall:
Xylazine - a new sedative for horses and cattle
Vet. Rec. 85, 512 (1969)
- 23 Collier, H. O. J., L. C. Dinnen, Ch. A. Johnson, C. Schneider:
The abdominal constriction response and its suppression by
analgesic drugs in the mouse
Br. J. Pharm. Chemother. 32, 295 (1962)
- 24 Corssen, G., E. F. Domino:
Dissociative anesthesia. Further pharmacological experience
with the phencyclidine derivative CI-581
Anesth. Analg. 45, 29 (1966)
- 25 De Castro, J.:
Newer intravenous Anesthetics
Audio visual Lectures N° 12, 15° Latin-American Congress of
Anesthesia, Guadalajara, Mexico 1977

- 26 De Castro, J., A. van de Water, L. Wouters, R. Xhonneux, R. Reneman, B. Kay:
Comparative study of cardiovascular, neurological and metabolic side effects of eight narcotics in dogs.
Acta Anaesth. Belg. 30, 5-99 (1979)
- 27 Dill, W. A., L. Chucot, T. Chang:
Determination of Ketamine in Blood Plasma.
Anaesthesiology 34, 73 (1971)
- 28 Doenicke, A., D. Gabanyi, H. Lemce, M. Schürk-Bulich:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica Etomidate, Propanidid, Methohexital
Anaesthesist 23, 108-115 (1974)
- 29 Duhm, B., W. Maul:
Untersuchungen mit radioaktivmarkiertem BayVa 1470 an Ratten
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 82, 104-109 (1969)
- 30 Ekhardt, E., W. F. List:
Die Wirkung von Etomidate auf den Liquordruck
Prakt. Anaesth. 13, 502-507 (1978)
- 31 Erhardt, W., I. Wriedt-Lübbe, M. L. Schmeller, G. Neumann, Ch. Pfeiffer, U. Pfeiffer, W. Tölle, G. Blümel:
Anaesthesiologische Erfahrungen in der experimentellen Chirurgie
Anaesthesist 28, 359-367 (1979)
- 32 Erhardt, W., C. Scholz, G. Neumann, A. Ippisch, W. Kraft, G. Blümel:
Die Anaesthesie der Ratte mit Carfentanyl und Etomidate
Abstract XVIII. Wiss. Tagung der GV Solas, Lausanne
p. 91 (1980)
- 33 Erhardt, W.:
Neue Aspekte in der Anästhesie beim Nagetier
31. Jahrestagung Kleintierkrankheiten DVG, Fellbach
Referateband 1985

- 34 Evans, R. H., R. G. Hill:
The GABA-Mimetic Action of Etomidate
Proceedings of the B.P.S., 7.-9. September (1977)
- 35 Famewo, C. E., C. O. Odugbesan:
Further Experience with Etomidate
Canad. Anaesth. Soc. J. 25: 130-132 (1978)
- 36 Fragen, R. J., N. Caldwell, E. A. Brunner:
Clinical Use of Etomidate for Anaesthesia
Induction, a Preliminary Report
Anaesth. Analg. 55: 730-733 (1976)
- 37 Fritsch, R., M.-L. Nagel:
Narkose der Katze mit Ketamin-Xylazin
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 88, 284-286 (1975)
- 38 Gooding, J. M., G. Corssen:
Etomidate, an Ultrashort-Acting Non-Barbiturate Agent
für Anaesthesia Induction
Anaesth. Analg. 55, 286-289 (1976)
- 39 Gooding, J. M., G. Corssen:
Effect of Etomidate on the Cardiovascular System
Anaesth. Analg. 56, 717-719 (1977)
- 40 Green, G. J.:
Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthetic
management of small laboratory animals
Laboratory Animals 161-178 (1975)
- 41 Hamp, W.:
Die Droperidol-Carfentanyl-Etomidate-Narkose beim Hund
Vet. Med. Diss. München (1981)
- 42 Hebestedt, M.:
Die Anästhesie beim Schwein unter Azaperon und Etomidate
Vet. Med. Diss. München (1983)

- 43 Heise, A., G. Kroneberg, K. Schlossmann:
Periphere und zentrale Kreislaufwirkung des α -Sympathomimetikums 2-(2.6-Xylidino)-5,6-dihydro-4H-1.3-Thiazinhydrochlorid (Bay Va 1470)
Arch. Pharmacol. 266, 350 (1970)
- 44 Hempelmann, G., W. Seitz, S. Piepenbrock:
Kombination von Etomidate und Fentanyl
Anaesthesist 26, 231-238 (1977)
- 45 Hendry, J. G. W., B. Miller, N. W. Lees:
Etomidate in a New Solvent
A Clinical Evaluation
Anaesthesia 32, 996-999 (1977)
- 46 Hensel, I., U. Braun, D. Kettler, D. Knoll, J. Martel, K. Paschen:
Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechseleränderungen unter Ketamin-Narkose
Anaesthesist 21, 44-49 (1972)
- 47 Heykants, J. J. P., W. E. G. Meuldermans, D. J. M. Mithchells, P. J. Lewi, P. A. J. Janssen:
Distribution, Metabolism and Excretion of Etomidate, a Short-Acting Hypnotic Drug, in the Rat
Comparative Study of R-(+) and S-(-)-Etomidate
Arch. Int. Pharm. Ther. 216, 113-129 (1975)
- 48 Heykants, J.:
The Distribution, Metabolism and Excretion of Etomidate in the Rat. Comparative Pharmacokinetic Study of the Two Optical Isomers of Etomidate
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Section 11
Biol. Res. Rep. (1974)
- 49 Hill, R. G., P. V. Taberner
Some Neuropharmacological Properties of the New Non-Barbiturate Hypnotic Etomidate (R-(+)-ethyl-1-(α -methylbenzyl)-imidazole-5-carboxylate)
Br. J. Pharm. 54, 241 (1975)

- 50 Hoffmeister, F.:
On the possible relations between postganglionic, adrenergic and cholinergic neurone blockade demonstrable in the peripheral autonomous nervous system and central analgesia
Soulairac, Cahn and Charpentier: Pain, Academic Press, London, New York 281-296 (1968)
- 51 Hofmeyer, J. M.:
The Introduction of R 33799 in Game Immobilisation Procedures
Report to Janssen Pharmaceutica (1977)
- 52 Holdcroft, A., M. Morgan, J. R. Whitman, J. Lumley:
Effect of Dose and Premedication on Induction Complications with Etomidate
Brit. J. Anesth. 48, 199-205 (1976)
- 53 Hughes, R. L., J. E. Mc Kenzie:
An Investigation of the Centrally and Peripherally Mediated Cardiovascular Effects of Etomidate in the Rabbit
Brit. J. Anaesth. 50, 101-108 (1978)
- 54 Ireland, S. J., A. Livingston:
Effect of Biliary Excretion on Ketamine Anaesthesia in the Rat
Br. J. Anaesth. 52, 23-28 (1980)
- 55 Ivankovic, A. D., D. J. Miletich, C. Reimann, R. F. Albrecht, B. Zahed:
Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats
Anesth. Analg. 53, 924 (1974)
- 56 Jagenau, A. H. M., R. Xhonneux, R. S. Reneman:
Cardiovascular Effects of the Intravenously Injected Short-Acting Hypnotics Etomidate, Methohexital and Propanidid in Unanesthetized Dogs
Janssen Res. Prod. Infor. Serv., Section 11
Biol. Res. Rep. (Dez. 1973)

- 57 Janssen GmbH:
Dehydrobenzperidol. Hypnosedativ stark wirksames Neuro-
leptikum aus der Reihe der Butyrophenone
Produktinformation (1980)
- 58 Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers, K. H. L. Schellekens,
F. M. Lenaerts:
Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(2-methyl-benzyl)-imidazole-5-
carboxylate (R 16659), a Potent, Short-Acting and Relati-
vely Atoxic Intravenous Hypnotic Agent in Rats
Arzneimittelforschung (Drug. Res.) 21, 1234-1243 (1971)
- 59 Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers, R. P. H. Marsboom:
Etomidate, ein stark wirksames barbituratfreies Hypnotikum
Etomidat i.v. bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kanin-
chen und Hunden
Aus: Probleme der intravenösen Anästhesie, Hrsg. W. F.
Henschel, peri-med Verlag, Erlangen, 145-183 (1974)
- 60 Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers, R. P. H. Marsboom:
Etomidate, a Potent, Non-Barbiturate Hypnotic Intravenous
Etomidate in Mice, Rats, Guinea-Pigs, Rabbits and Dogs
Arch. Intern. Pharm. Ther. 214, 92-132 (1976)
- 61 Janssen, P. A. J.:
Toxicology and metabolism of butyrophenones
Excerpta Medica International Congress Series 145, 107-112
(1967)
- 62 Janssen, P. A. J.:
The distribution and metabolism of Droperidol in the wistar
rat
Biological Research Report No. 1 Janssen Pharmaceutica 1972
- 63 Janssen, P. A. J., C. J. Niemegeers, K. H. L. Schelekens,
F. J. Verbruggen, J. M. van Nueten:
The Pharmacology of Dehydrobenzperidol a New Potent and Short
Acting Neuroleptic Agent Chemically Related to Haloperidol
Arzneimittelforschung 13, 205-211 (1963)

- 64 Janssen Pharmaceutica:
Carfentanyl (R 33799) Chemical Quality Control
First Analytical Data
Firmenmitteilung (März 1976)
- 65 Jehle, F.:
Klinische Untersuchungen über Sedierung und Narkose bei
Nerz, Chinchilla und Kaninchen
Vet. med. Diss. Hannover (1979)
- 66 Kaszmarczyk, G., E. Hennings, M. Wieloch, H.-W. Reinhardt:
Teilfunktion der Niere unter Dehydrobenzperidol
Neuroleptanalgesie. Bericht über das V. Internationale Bre-
mer NLA-Symposium vom 21.-23. Mai 1971, Teil II, 113-119, 1972
- 67 Kaump, D. H., S. Kurtz, R. Fiskens, J. Schardein:
Toxicology of Ketamine
Anästhes. Wiederbel. 40, Ketamine 12 (1969)
- 68 Keller, H.:
Weitere Erfahrungen mit der Anwendung, Dosierung und der
Wirkung von Rompun^R beim Pferd
Berl. Münchn. tierärztl. Wschr. 84, 266 (1971)
- 69 Kerr, D. D., E. W. Jones, K. Huggins, W. C. Edwards:
Sedative and other Effects of Xylazine given intravenously
to Horses
Am. J. Vet. Res. 33, 525 (1972)
- 70 Kettler, D., H. Sonntag, U. Donath, D. Regensburger,
H. D. Schenk:
Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauer-
stoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseein-
leitung mit Etomidate
Anaesthesist 23, 116-121 (1974)
- 71 Knight, A. P.:
Xylazine
Javma 176, 454 (1980)

- 72 Kreuscher, H., H. Gauch:
Die Wirkung des Phencyclidin-Derivates Ketamine (CI-581)
auf das cardiovasculäre System des Menschen
Anaesthesist 16, 229-233 (1967)
- 73 Kreuscher, H., H. Gauch:
Kreislaufanalytische Untersuchung bei der Anwendung von
Ketamin beim Menschen
Anäst. Wiederbel. 40, 52 (1969)
- 74 Kroneberg, A., A. Oberdorf, F. Hoffmeister, W. Wirth:
Zur Pharmakologie von 2-(2,6-Dimethyl-phenyl-amino)-4H-5,6-
dihydro-1,3thiazin (Bayer 1470), eines Hemmstoffes adrener-
gischer und cholinergischer Neurone
Naunym-Schmiedeberg's Arch. Pharm. exp. Path. 256, 257-280
(1967)
- 75 Kumar, A., J. C. Thurmon:
Cardiopulmonary, hemocytologic and biochemical effects of
xylazine in goats
Lab. Anim. Sci. 29, 486 (1979)
- 76 Langrehr, D.:
Pharmakodynamische Wirkung von Ketamin und Beeinflussung von
Organsystemen. Neuere pharmakodynamische und klinische Er-
kenntnisse
Ketanest-Symposium, Dortmund 23.02.74, Parke-Davis Infor-
mation, 5 (1974)
- 77 Langrehr, D., G. Singbartl:
Die Herzkreislaufwirkung von Ketamine; Zusammenfassung vor-
liegender Befunde
In: Rüngerheimer E. und Parke Davis & Co (Hrsg.); Erlanger
Anästhesieseminare, Heft 1, Medizin Media Analyse, Buben-
reuth (1977)
- 78 Langrehr, D., W. Stolp:
Der Einfluß von Ketamine auf verschiedene Vitalfunktionen
des Menschen (experimentelle Untersuchungen und klinische
Erfahrungen bei 1300 Fällen)
Anästh. Wiederbel. 40, 25 (1969)

- 79 Lees, N. W. and J. G. B. Hendry:
Etomidate in Urological Outpatient Anaesthesia
Anaesthesist 32, 592-602 (1977)
- 80 Marsboom, R.:
The Development and Pharmacology of Butyrophenones in
Human and Veterinary Medicine
Proc. Assoc. Vet. Anaesth. GB. and Ire. 2, 81-100 (1971)
- 81 Michenfelder, J. D., R. A. Theye:
Effects of Fentanyl, Droperidol and Innovar on canine
cerebral metabolism and blood flow
Brit. J. Anaesth. 43, 630 (1971)
- 82 Miyaska, M., E. F. Domino:
Neuronal mechanism of Ketamin-induced anaesthesia
Int. J. Neuropharmacol. 7, 557 (1968)
- 83 Moss, E., D. Powell, R. M. Gibson and D. G. McDowall:
Effect of Etomidate in Intracranial Pressure and Cerebral
Perfusion Pressure
Brit. J. Anaesth. 51, 347-352, (1979)
- 84 Nagel, M. L., W. W. Muir and K. Nguyen:
Comparison of the Cardiopulmonary Effects of Etomidate
and Thiamylal in Dogs
Am. J. Vet. Res. 40, 193-196 (1979)
- 85 Neumann, G., W. Erhardt, B. Oberhuber, R. Fritsch und
G. Blümel:
A New Highly Potent and Short-Acting Analgesic, Carfen-
tanyl (R 33799), in Combination with the Hypnotic Agent,
Etomidate (R 26490), as a Method of Anaesthesia in Guinea
Pigs
Res. Exp. Med. 177, 135-143 (1980)
- 86 Niemegeers, C. J. E., K. H. L. Schellekens, W. F. M. Van
Bever, P. A. J. Janssen:
R 34995, a potent and very long acting morphine-like analgesic
Arzneim.-Forsch. 26, 1551-1556 (1976)

- 87 Oberhuber, B.:
Die Narkose beim Meerschweinchen mit Carfentanyl und Etomidate
Vet. med. Diss., München 1981
- 88 Oji, E., A. Holdcroft:
The Ocular Effects of Etomidate
Anaesthesie 34, 245-249 (1979)
- 89 Parke Davis & Co:
Ketanest^R: Allgemeinanästhetikum zur intravenösen und intramuskulären Injektion
München 1980
- 90 Pelt, L. F. van:
Ketamine and Xylazine für surgical anesthesia in rats
J. Am. Vet. Med. Assoc. 171, 842-844 (1977)
- 91 Peter, K., W. Dietze, R. Klose, J. Mayr:
Kreislaufveränderungen beim Hund durch intravenöse Anwendung von Ketamin nach alpha-Rezeptorenblockade
Anaesth. Wiederbel. 69, 47 (1973)
- 92 Peter, K., H. Lutz, R. Klöse:
Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen über die hämodynamische Reaktion bei der Anwendung von Ketamin
Anaesth. Wiederbel. 80, 251 (1974)
- 93 Pfeifer, G., G. Taubenberger, J. Schulte am Esch:
Wirkungen von Etomidate auf den zentralen Sympathikus, die Atmung und den Kreislauf im Tierexperiment
Prakt. Anaesth. 13, 495-501 (1978)
- 94 Podlesch, I., M. Zindler:
Erste Erfahrungen mit dem Phencyclidinderivat Ketamin (Cl-581), einem neuen intravenösen und intramuskulären Narkosemittel
Anaesthesist 16, 299 (1967)

- 95 Reneman, R. S., A. H. M. Jageneau, R. Xhonneux and P. Laduron:
The Cardiovascular Pharmacology of Etomidate (R-26490),
a New, Potent and Short-Acting Intravenous Hypnotic Agent
Exc. Med. Int. Congr. 347, 152-156 (1974)
- 96 Renou, A. M., J. Vernhiet, P. Macrez, P. Constant,
J. Billerey, M. Y. Khadaroo and J. M. Caille:
Cerebral Blood Flow and Metabolism during Etomidate
Anaesthesia in Man
Brit. J. Anaesth. 50, 1047-1051 (1978)
- 97 Rosenberger, G., E. Hempel, M. Baumeister:
Beitrag zur Wirkung und den Anwendungsgebieten des Präpara-
tes Rompun beim Rind
Dtsch. tierärztl. Wschr. 75, 572 (1968)
- 98 Sagner, G., F. Hoffmeister, G. Kroneberg:
Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präparates für
die Analgesie, Sedation und Relaxation in der Veterinärmedizin
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 22, 565-572
- 99 Sanford, R. D., E. D. Colby:
Effects of Xylazine and Ketamine on bloodpressure, heart
rate and respiratory rate in rabbits
Lab. Anim. Sci. 30, 519-523 (1980)
- 100 Schmid, A.:
Wirkungsmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Neben-
wirkungen von Ketaminhydrochlorid
Tierärztl. Praxis 8, 5-12 (1980)
- 101 Schmidt, H.:
Besondere Indikationen für die Verwendung von Ketamin.
Aus der Anaesthesieabteilung des Krankenhauses Nordwest
Frankfurt/Main, Dir. Prof. Dr. med. H. Pflüger
Erlanger Anästhesieseminare 63 (1975)

- 102 Schmitt, H., J.-C. le Douarec, M. Petillot:
Antagonism of the antinociceptive action of xylazine, an
alphasympathomimetic agent, by adrenoceptor and cholino-
ceptor blocking agents
Neuropharmacology 13, 295 (1974)
- 103 Schmitt, H., G. Fournadjiew, H. Schmitt:
Central and peripheral effects of 2-(2.6-dimethylphenyla-
mino)-4H-5.6-dihydro-1.3-thiazin (Bayer 1470) on the sympa-
thetic system
Eur. J. Pharm. 10, 230 (1970)
- 104 Scholz, C.:
Die Anästhesie bei der Ratte mit Carfentanyl (R 33799) und
Etomidate (R 26490)
Vet. med. Diss., München (1980)
- 105 Schomburg, E. D.:
Zur retikulären Wirkung von Ketamin im Vergleich mit ande-
ren intravenösen Narkotika
Dtsch. med. Wschr. 15, 651 (1971)
- 106 Schomburg, E. D., M. Baiker-Heberlein:
Neurophysiologische Untersuchungen zur zentral-nervösen
Wirkung des Hypnotikums Etomidate an der Katze
Anaesthesist 24, 269-272 (1975)
- 107 Schüttler, J., M. Wilms, P. M. Lauven, H. Stoeckel,
A. Koenig:
Pharmakokinetische Untersuchungen über Etomidate beim
Menschen
Anaesthesist 29, 658-661 (1980)
- 108 Singbartl, G., D. Langrehr, R. Neuhaus:
Ketamin - eine herz-kreislauf-stimulierende Substanz mit
direkt kardiodepressiver Eigenwirkung
Prakt. Anästh. 10, 335 (1975)

- 109 Spanos, A., H. H. Chiu and C. Y. Tye:
Effects of Etomidate Given in Repeated Doses
Anaesth. Intens. Care 6, 337-341 (1978)
- 110 Steiner, S. geb. Vollrath:
Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Xylazin-
Rompun^R
Vet. Med. Diss. Berlin (1980)
- 111 Szappanyos, G., A. Beaumanoir, G. Gemperle, M. Gemperle,
P. Moret:
The effect of ketamine (CI-581) on the cardiovascular and
central nervous system
Anästhesie und Wiederbelebung 40, 70 (1969)
- 112 Tarnow, W., J. Passion, D. Patschke, A. Weymar, J. B.
Brückner:
Nierendurchblutung unter Etomidate
Anaesthesist 23, 421-422 (1974)
- 113 Traber, D. L., R. D. Wilson, L. L. Priano:
Differentiation of the Cardiovascular Effects of CI 581
Anaesth. Analg. Curr. Res. 47, 769 (1968)
- 114 Traber, D. L., R. D. Wilson:
Involvement of the Sympathetic Nervous System in the Pres-
sor Response to Ketamine
Anaesth. Analg. 48, 248 (1969)
- 115 Traber, D. L., R. D. Wilson, L. L. Priano:
Blockade of the Hypertensive Response to Ketamine
Anaesth. Analg. Curr. Res. 49, 420 (1970)
- 116 Traber, D. L., R. D. Wilson, L. L. Priano:
The Effect of Beta Adrenergic Blockade on the Cardio-
pulmonary Response to Ketamine
Anaesth. Analg. Curr. Res. 49, 604 (1970)
- 117 Traber, D. L., R. D. Wilson, L. L. Priano:
The Effect of Alpha-Adrenergic Blockade on the Cardio-
pulmonary Response to Ketamine
Anaesth. Analg. 50, 737 (1971)

- 118 Traber, D. L., R. D. Wilson, L. L. Priano:
A detailed study of the cardiopulmonary response to ketamine and its blockade by atropine
Sth. med. J. (Bgham Ala) 63, 1077 (1970)
- 119 Treese, H., H. Niemczyk, P. Reuther:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die myokardial und zentralnervös ausgelöste Wirkung von Ketamin auf das Herz-Kreislauf-System
Anaesthesist 22, 117 (1973)
- 120 Tsoucaris-Kupfer, D., H. Schmitt:
Hypothermic effect of sympathomimetic agents and their antagonism by adrenergic and cholinergic drugs
Neuropharmacology 11, 625 (1972)
- 121 Vos, V. de:
The use of a new potent analgesic, R 33799 (Janssen Pharmaceutica) for the immobilization of free-ranging wild animals
Report to Janssen Pharmaceutica, Jan. 1978
- 122 Wauquier, A., D. Ashton, G. Clincke, C. J. E. Niemegeers, P. A. J. Janssen:
Etomidate, ein barbituratfreies Hypnotikum; antikonvulsive, anti-anoxische und hirnpotektive Wirkung im Tierexperiment aus: Opitz A. und Degen R., Anästhesie bei zerebralen Krampfanfällen und Intensivtherapie des Status epilepticus
peri-med Verlagsgesellschaft m.b.H., Erlangen (1980)
- 123 Weingarten, S. M.:
Dissociation of Limbic and Neocortical EEG Patterns in Cats under Ketamine Anaesthesia
J. Neurosurgery 37, 429 (1972)
- 124 Westhues, M., R. Fritsch:
Die Narkose der Tiere, Band II
Verlag Paul Parey Berlin Hamburg 1961

- 125 Weymar, A., F. Eigenheer, J. W. Gethmann, A. Reinecke,
D. Patschke, J. Tarnow, J. B. Brückner:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate (R 26490-Sulfat) auf den Kreislauf und die myokardiale Sauerstoffversorgung
Anaesthesist 23, 150-157 (1974)
- 126 White, G. L., D. D. Holmes:
A Comparison of Ketamine and the Combination Ketamine-Xylazine für Effective Surgical Anaesthesia in the Rabbit
Lab. Anim. 26, 804 (1976)
- 127 Wieber, J., R. Gugler, H. J. Hengstmann, H. J. Dengler:
Pharmacokinetics of Ketamine in Man
Anaesthesist 24, 260 (1975)
- 128 Wirth, H., F. Hoffmeister, H. Kreiskott:
Pharmakologische Wirkungstypen zentral dämpfender psychotroper Stoffe
Neuro-Psychopharmacology 4, 379-385 (1965)
- 129 Wittke, G., E. Schaffer, H. Krzywanek:
Wirkungen von Bay Va 1470 auf die Atmung des Rindes
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 21, 409 (1971)
- 130 Yelnosky, J., R. Katz, E. V. Dietrich:
A Study of Some of the Pharmacologic Actions of Droperidol
Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 37-47 (1964)
- 131 Young, P. L.:
The effect of xylazine on the body temperature of cattle
Australian vet. J. 55, 442 (1979)
- 132 Zacharias, M., J. W. Dundree, R. S. J. Clarke and J. E. Hegarty:
Effect of Preanaesthetic Medication on Etomidate
Brit. J. Anaesth. 51, 127-133 (1979)

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
AK	Anaesthesiekombination
CEE	Carfentanyl-Etomidat/Etomidat
ED ₅₀	Effektive Dosis, bei welcher 50 % der Individuen die erwartete Wirkung zeigen
G	Gewicht
HZV	Herzzeitvolumen
LEE	Lofentanyl-Etomidat/Etomidat
LD ₅₀	Dosis, bei der 50 % der Individuen getötet werden
M	Mortalitätsrate
MG	Molekulargewicht
Min	Minute
N	Narkosetiefe
SE	Standardfehler
SD	Standardabweichung
Std	Stunde
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
XKDK	Xylazin-Ketamin/Ketamin-Droperidol
XKK	Xylazin-Ketamin/Ketamin
h	Stunden
i.v.	intravenös
i.m.	intramuskulär
i.p.	intrapulmonal
p.i.	post injectionem
n	Anzahl der Meßwerte
$\bar{x}$	Mittelwert
+	signifikant
-	nicht signifikant

DANKSAGUNG

Zum Schluß möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die durch ihre Beratung und Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Frau Prof. Dr. med. vet. U. Matis, daß sie nach dem Tode von Herrn Prof. Dr. med, vet. Dr. h. c. H. Schebitz freundlicherweise die Fortführung der Arbeit an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig Maximilian Universität München übernommen hat.

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes und die jederzeit gewährte, großzügige Unterstützung.

Herrn Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt, der mir mit viel Engagement und Geduld sein fachliches Wissen und seine Hilfe jederzeit bereitwillig zur Verfügung stellte. Ihm gilt mein besonderer Dank.

Herrn Dr. ing. Petrovitsch für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

Herrn cand. med. M. Scherer für seine hilfsbereite und freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München für ihr Entgegenkommen und ihre Hilfsbereitschaft.

Frau M. Wick, die mit viel Geduld und Ausdauer die Arbeit zu Papier brachte.

Den Familien Wick und Löffler, insbesondere Frau G. Löffler, sowie B. Heindl und meiner Tochter Miriam, die durch ihre Geduld und Ermutigung zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Den Firmen Bayer, Janssen und Parke Davis für die zur Verfügung gestellten Medikamente.

LEBENS LAUF

Greiner, Christa, geb. am 09.04.1952 in Grabenstetten

Eltern: Greiner, Alois und Else, geb. Fetzner

- | | |
|-------------|---|
| 1958 - 1966 | Besuch der Volksschule Grabenstetten |
| 1966 - 1969 | Besuch der Höheren Handelsschule in Kirchheim/Teck |
| 1970 - 1972 | Berufsausbildung |
| 1971 - 1974 | Besuch des Abendgymnasiums Reutlingen |
| 1975 - 1976 | Besuch des Abendgymnasiums München |
| 1977 - 1983 | Studium der Tiermedizin an der Universität München |
| 1983 | Staatsexamen |
| 1984 | Niederlassung als prakt. Tierärztin in Miesbach |
| 1984 | Beginn der vorliegenden Dissertation am Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München |

